

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Erlangen - Nürnberg

Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie
(Professor Dr. C.-J. Estler)

Der Einfluß von Progesteroncapronat
auf die durch Tetracyclin und Doxycyclin
verursachten Veränderungen im
Triglycerid- und Cholesteringehalt
von Leber und Serum

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Bernd-Rainer Strobel
aus München

1983



Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Erlangen - Nürnberg

Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie
(Professor Dr. C.-J. Estler)

Der Einfluß von Progesteroncapronat auf die durch Tetracyclin und Doxycyclin verursachten Veränderungen im Triglycerid- und Cholesteringehalt von Leber und Serum

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Bernd-Rainer Strobel
aus München

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. C.-J. Estler

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.1983

Inhaltsverzeichnis

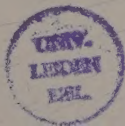
	Seite
I. Einführung	1
II. Methoden und Material	11
1. Versuchstiere	11
2. Testsubstanzen, ihre Aufbereitung, Dosierung und Applikationsart	11
3. Versuchsplan und Versuchsdurchführung	12
4. Gewinnung und Aufarbeitung des Unter- suchungsmaterials	14
5. Bestimmung des relativen Lebergewichts und der Leber- und Serumlipide	14
6. Statistische Auswertung	17
7. Graphische Auswertung	18
III. Ergebnisse	20
1. Relatives Lebergewicht	20
2. Triglyceridgehalt der Leber	26
3. Triglyceridkonzentration im Serum	32
4. Gesamtcholesteringehalt der Leber	37
5. Gesamtcholesterinkonzentration im Serum	43
6. Konzentration an unverestertem Cholesterin im Serum	48
7. Konzentration an verestertem Cholesterin im Serum	54
8. Der prozentuale Anteil der Cholesterin- ester am Gesamtcholesterin im Serum	60
IV. Diskussion	66
1. Relatives Lebergewicht	66
2. Triglyceridgehalt von Leber und Serum	66
3. Cholesteringehalt von Leber und Serum	69
V. Zusammenfassung	76
VI. Literaturverzeichnis	79

I. Einführung

1947 wurde das Chlortetracyclin (Aureomycin^R) als erste antibiotisch wirksame Substanz aus der Gruppe der Tetracycline erkannt und aus dem Strahlenpilz *Streptomyces aureofaciens* isoliert (11). Im Rahmen der schnellen Entwicklung auf diesem Gebiet während der beiden folgenden Jahrzehnte gelang die teilsynthetische oder biologische Gewinnung einer Vielzahl ähnlich konfigurierter Antibiotika. Wegen ihres breiten Wirkungsspektrums - es erstreckt sich von grampositiven über gramnegative Erreger zu Spirochäten, Leptospiren, Rickettsien, Bedsonien, Aktinomyzeten u.a. (63, 64, 84) - fanden verschiedene Tetracycline schnell Einsatz in der antiinfektiösen Therapie.

Chemisch stellen die Tetracycline Abkömmlinge des tetracyclischen Octahydronaphtacens dar, wobei sie sich untereinander lediglich durch einige unterschiedliche Substituenten unterscheiden (19). Da sie drei saure Gruppen und einen basischen Dimethylamino-Rest besitzen, sind sie Ampholyte (13, 19). Dadurch besitzen die Tetracycline je nach pH-Wert Liganden, die sie zur Bildung von Chelatkomplexen vor allem mit 2- und 3-wertigen metallischen Kationen, aber auch mit verschiedenen Anionen befähigen (1, 19). Nach einer neueren Studie (13) können auch die 1-wertigen Kationen der Alkalimetalle gebunden werden.

Die Chelate sollen nach Franklin (30) und Otten et al. (63) antibakteriell unwirksam sein, während nach Coibon und Laszlo (13) die Tetracycline gerade in komplexiertem Zustand an ihrem Wirkort, dem Ribosom, angreifen sollen. Auch der Transport durch die Zellmembran soll in diesem Zustand - bei Ladungsausgleich - leichter vonstatten gehen (12). Eine Lösung für dieses Paradoxon wäre die diskutierte Möglichkeit, daß sich die nicht komplexierten



Tetracycline an mit der Zellmembran assoziierte Schwermetallionen durch Chelierung binden und so ins Zellinnere geschleust werden (30).

Die Fähigkeit zur Komplexbildung ist auch verantwortlich für die Einlagerung von Tetracyclinen in Form von Calciumphosphat-Komplexen in Ca^{++} -reiche Gewebe, wie z.B. in die Zahnanlage und in den wachsenden Knochen. Bei peroraler Gabe von Tetracyclinen und gleichzeitiger Zufuhr von entsprechenden Metallverbindungen enthaltender Nahrung, kommt es zu Störungen der interstinalen Resorption und zur Verminderung der Serumkonzentration der Tetracycline (19, 83).

Die antibiotische Wirkung der Tetracycline beruht nach heutiger Ansicht auf einer Behinderung der Proteinsynthese: der Transfer von Aminoacyl-t-RNS wird gehemmt (28, 29, 65), indem die Bindung der Aminoacyl-t-RNS an das Ribosom verhindert wird (51), so daß eine Peptidkettenverlängerung ausbleibt. Als Ursache dafür ist eine kompetitive Hemmung anzunehmen, was heißt, daß die Tetracycline mit der Aminoacyl-t-RNS um die Bindung an das aktive Zentrum am Ribosom konkurrieren (77).

Grundsätzlich sind die Tetracycline imstande, die Proteinbiosynthese in der Säugerzelle ebenso wie in der Bakterienzelle zu hemmen. Jedoch sind, um in der eukariontischen Zelle einen vergleichbaren Effekt zu erzielen, wesentlich höhere Konzentrationen nötig, was auf eine - in vitro nachgewiesene - erheblich geringere Ansprechbarkeit eukariontischer Systeme auf Tetracycline zurückzuführen sein könnte (77). Eine weitere Ursache für diesen Unterschied könnte die (100 mal) kürzere Generationszeit der Bakterienzelle sein (77), sowie ihre Fähigkeit, Tetracycline entgegen einem Konzentrationsgefälle durch einen energieabhängigen Prozeß intrazellulär anzureichern (19).

Es besteht also trotz des grundsätzlich identischen Wirkungsmechanismus bei beiden Zellsystemen eine relativ selektive Wirkung. Einschränkung muß man jedoch sagen, daß verschiedene Autoren (10, 20, 22, 23, 24, 31, 41, 60, 74, 90) unter Tetracyclintherapie [besonders mit den älteren Tetracyclinen, weniger mit Doxycyclin (55, 58, 67)] negative Stickstoffbilanzen beobachten konnten, was für eine katabole bzw. antianabole Stoffwechsellaage und Störung der Proteinbiosynthese spricht. Dieser Effekt soll durch anabole Steroide aufhebbar sein (82).

Ältere Vorstellungen zum Wirkungsmechanismus der Tetracycline gehen davon aus, daß diese Antibiotika die Fähigkeit besitzen, bestimmte Enzyme und Enzymsysteme zu hemmen. So beschrieb z.B. Loomis (57) eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung durch Chlortetracyclin. Brody (9) bestätigte dies für Oxytetracyclin und Tetracyclin. Van Meter (80) fand Anhaltspunkte dafür, daß Chlortetracyclin die (innere) Atmung beeinträchtigt und den Citratcyclus hemmt. Brody et al. (9) stellten fest, daß Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin die Fettsäureoxydation hemmen. Sie stellten fest, daß dieser Effekt ebenso wie die Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung (Van Meter, 81) durch Mg^{++} aufhebbar ist.

Offensichtlich greifen die Tetracycline infolge ihrer Affinität zu Schwermetallionen in diejenigen biochemischen Prozesse ein, die durch Enzyme katalysiert werden, die Schwermetallionen - insbesondere Mg^{++} - als Cofaktoren benötigen (43). In diese Richtung deutet auch die Tatsache, daß die Hemmung der Reaktionen durch Zugabe von entsprechenden Metallionen wegfällt (9, 81, 83), wenn man nicht annimmt, daß hohe Konzentrationen von Schwermetallen per se die Wirkungen der Tetracycline alterieren.

Da die Antibiotikakonzentrationen, die zur Erzielung der o.g. Erscheinungen benötigt werden, ein vielfaches der Konzentration betragen, die zur Hemmung des Wachstums von Mikroorganismen nötig ist (43, 57, 81), haben diese Effekte für die antimikrobielle Wirkung wohl kaum Bedeutung.

Es scheint jedoch möglich, daß sie z.T. die Ursache toxischer Wirkungen sind und somit pathogenetisch relevant für einige nach hohen Tetracyclin-Serumspiegeln an Tier und Mensch erhobene pathologische Befunde, denn obwohl die Tetracycline als relativ gut verträglich gelten, sind eine ganze Reihe von Nebenwirkungen bekannt (z.B. 48, 63), wobei den Leberschäden besondere Bedeutung zukommt.

Bereits 1951 veröffentlichten Lepper et al. (52) Beobachtungen, nach denen große Dosen Chlortetracyclin - intravenös appliziert - am Menschen schwere Leberveränderungen hervorrufen können. Sie beobachteten Gelbsucht, eine Vergrößerung der Leber, sowie histologisch eine v.a. läppchenzentrale (Klein-)Vakuolisierung des Cytoplasmas der Leberzellen. Eine gewisse Rolle schien bei diesen Befunden jeweils eine vorbestehende Leberschädigung zu spielen.

In einer anderen Arbeit (53) konnten Lepper et al. zeigen, daß dieses pathologische Bild dosisabhängig im Tierversuch an Mäusen und Hunden reproduzierbar ist und auch von Oxytetracyclin hervorgerufen wird. Auch zeigte sich, daß die feintropfige Vakuolisierung durch Lipide hervorgerufen wird und die beschriebenen histologischen Veränderungen reversibel sind.

In zahlreichen folgenden Arbeiten wurden diese Befunde bestätigt, erweitert und auf andere Tetracycline ausgedehnt (27, 49, 59, 70 u.a.). Die hepatotoxische Wirkung des Doxycyclin scheint nach neueren Arbeiten (4, 27, 49) etwas schwächer ausgeprägt zu sein oder wird bestritten.

Weiterhin wurde eine Reihe von Parametern beschrieben, die unter dem Einfluß hoher Dosen von Tetracyclinen ver-

ändert sind und eine Affektion der Leber anzeigen: Erhöhung der Serum-GPT (27, 59, 71), der Serum-GOT (27, 71), der Serum-Ornithincarbamyltransferase (59), Erhöhung der Bilirubinkonzentration im Serum (49), u.a..

Schultz (68) brachte einen zusätzlichen Aspekt in die Diskussion über die Hepatotoxizität der Tetracycline: Er berichtete über sechs Fälle schwangerer Frauen, die wegen akuter Pyelonephritis mit Tetracyclinhydrochlorid i.v. behandelt worden waren und anschließend mit den Zeichen akuten Leberversagens (Ikterus, Acidose, Azotämie, Hämatemesis, Melaena) verstarben. Bei der Autopsie fanden sich vergrößerte Lebern, die histologisch eine kleintropfige Verfettung aufwiesen, entsprechend der für die Tetracyclinschädigung beschriebenen.

In der Folge wurden weitere Fälle (14, 17, 34, 46, 85) von Schwangeren publiziert, die unter denselben Umständen - Schwangerschaft, Pyelonephritis, Tetracyclintherapie - zu Tode kamen. Einzelne überlebten dieses Krankheitsbild (46, 85).

Die von Lepper (52, s.o.) beschriebene Leberverfettung und Leberdysfunktion ist offenbar Ausdruck einer toxischen Wirkung hoher Tetracyclindosen, bei deren Entstehung offensichtlich Gravidität und Pyelonephritis eine bedeutsame zusätzliche Rolle spielen:

- Nach Whalley (86) kommt der Pyelonephritis, die in der Gravidität häufig vorkommt, eine gewichtige pathogenetische Rolle zu, da sie mit einer Einschränkung der Nierenfunktion einhergeht und nach Kunin (47) zu einer verminderten renalen Elimination und zu einer Steigerung des Blutspiegels der Tetracycline in toxische Bereiche (Farhat et al., 25, 26) führen kann. So sind möglicherweise die von Whalley (85) beobachteten, z.T. bis auf mehr als das 10-fache des erwarteten Wertes erhöhten Tetracyclin-Serumspiegel bei den von ihr beschriebenen Fällen teilweise auf diese Tatsache zurückzuführen.

Umstritten ist die Rolle der Schwangerschaft bei diesem Krankheitsbild:

- Nach Wruble und Cummins (88) wäre es denkbar, daß die geringgradige, physiologische Verfettung der Leber während der Schwangerschaft unter Tetracyclineinfluß potenziert wird.
- Da Bromsulphalein während der zweiten Schwangerschaftshälfte in der Leber doppelt so hoch konzentriert sein soll wie normal und zudem vermindert ausgeschieden werden soll, vermuten Allen und Brown (2), daß ähnliches auch für Tetracycline gelten könnte. Diese Annahme konnten Whalley (86) und Schenker (66) in entsprechenden Untersuchungen an Schwangeren bzw. im Tierversuch nicht belegen. Es fand sich keine abweichende Pharmakokinetik des Tetracyclin in normalen Schwangerschaften. Dies ist jedoch nicht unbedingt für unnormale Verläufe beweisend. Es scheint, als würden ein oder mehrere unbekannte zusätzliche ätiologische Faktoren nötig sein, das tetracyclininduzierte Leberversagen auszulösen.
- In ganz anderer Weise deutet Kunelis (46) die Beziehung Schwangerschaft - Hepatotoxizität der Tetracycline: Er sieht in dem von Schultz (68, s.o.) beschriebenen Bild - Gravidität, Pyelonephritis, Tetracyclintherapie → schwerer Leberschaden - kein eigenständiges Syndrom oder eine Spielart der Tetracyclintoxizität, sondern ordnet diese Fälle der 1940 von Sheehan (72) beschriebenen "Akuten Fettleber in der Schwangerschaft" zu. Dabei handelt es sich, wie aus wenigen Fallbeschreibungen (62, 73, 87) zu entnehmen ist, um ein seltenes, meist letales und ätiologisch ungeklärtes Syndrom, das gegen Ende der Schwangerschaft auftritt. Es ist klinisch gekennzeichnet durch Ikterus, Emesis übergehend in Hämatemesis, Anurie, Urämie, Acidose und Koma. Bei der Autopsie findet man meist eine verkleinerte Leber, die histo-

logisch eine kleintropfige Verfettung zeigt, die die Lappchenperipherie verschont.

Diese Beschreibung ist bezüglich Klinik und Pathologie der Tetracyclinschädigung außerordentlich ähnlich; deshalb faßt Kunelis beides gleichermaßen als akute Schwangerschaftsfettleber auf, wobei er dem Tetracyclin eine Auslösefunktion für dieses Syndrom zuschreibt.

Dieser Auffassung wird jedoch mehrheitlich widersprochen, wobei auf die unterschiedliche Letalität in beiden Krankengruppen (85) sowie auf die Verschiedenheit des zeitlichen Auftretens während der Schwangerschaft (68, 85) verwiesen wird, das in den unumstrittenen Fällen der akuten Schwangerschaftsfettleber streng auf das letzte Trimester begrenzt sein soll, während es bei der Tetracyclinschädigung der Schwangeren eine derartige zeitliche Beschränkung nicht gibt. Schultz (68) sieht auch in der gegensinnigen Veränderung des Lebergewichts - für die akute Schwangerschaftsfettleber erniedrigt, für die mutmaßliche Tetracyclinschädigung erhöht - ein Indiz dafür, daß zwei unterschiedliche Kollektive vorliegen.

Aus alledem folgt, daß die Wechselbeziehung Tetracyclin - Schwangerschaft und ihre Rolle bei der Entstehung des tetracyclinabhängigen Leberschadens praktisch noch ungeklärt ist. Festzustehen scheint lediglich, daß eine Graviddität keine obligate Voraussetzung für deletäre tetracyclinverursachte Leberläsionen ist und auch nicht zwingend zu solchen führt, doch ist ein überzufällig häufiges Zusammentreffen beider Ereignisse unverkennbar.

Bisher durchgeführte Versuche, am schwangeren Organismus stärkere Veränderungen der Leber und ihrer Funktion durch Tetracycline hervorzurufen, blieben ergebnislos: Allen und Brown (2) vermochten bei der von ihnen gewählten Dosis mit keinem der verwendeten Tetracycline den von Schultz (68) beschriebenen Symptomenkomplex auszulösen. Ebenso

konnten Steiner et al. (76) keine unterschiedlichen lebertoxischen Effekte bei jeweils mit Tetracyclin behandelten schwangeren und nicht schwangeren Ratten feststellen. Miller et al. (59) und Lewis et al. (54) kamen zu demselben Ergebnis.

Die Erkenntnis geschlechtsspezifischer Unterschiede bezüglich der Tetracyclinempfindlichkeit legte die Vermutung nahe, daß der Hormonhaushalt einen modifizierenden Einfluß auf die Toxizität dieser Antibiotika ausübt, was besonders auch in der Schwangerschaft Auswirkungen haben könnte.

Bei den von Böcker et al. durchgeführten Untersuchungen wirkten die Tetracycline bei weiblichen Versuchstieren hepatotoxischer als bei männlichen (4, 5, 21). Im Gegensatz dazu fanden Dessau und Sullivan (16) sowie Sparano (75) eine höhere Empfindlichkeit männlicher Tiere auf Chlortetracyclin (allerdings unter deutlich anderen Versuchsbedingungen).

Breen et al. (7, 66) stellten fest, daß die Verminderung der Triglyceridausschleusung aus der Leber unter Tetracyclineinfluß bei weiblichen und insbesondere bei schwangeren Ratten weniger ausgeprägt war als bei den männlichen Tieren. Die Leberverfettung allerdings war bei beiden Geschlechtern gleich stark.

Breen et al. (66) sowie Sparano (75) fanden in ihren Versuchen einen gewissen protektiven Effekt von Östrogen bezüglich der tetracyclinverursachten Fettleber. Dies konnte Götz (33) für Äthinylöstradiol und Rolitetetracyclin nicht bestätigen; er fand im Gegenteil - allerdings unter anderen Versuchsbedingungen - in einem bestimmten Dosisbereich sowohl eigene als auch zusätzlich toxische Einflüsse des Äthinylöstradiol. Gleiches konnte er für Testosteronpropionat zeigen.

Diesen bisherigen Ergebnissen kann ein schlüssiger Hinweis auf die Rolle der Hormone nicht entnommen werden. Es sollte deshalb der Einfluß von Sexualhormonen auf die Hepatotoxizität der Tetracycline in systematischen Versuchsreihen untersucht werden. Teil dieser Untersuchungen ist die vorliegende Studie, in der versucht wird, die Wechselwirkung der Gestagene mit den Tetracyclinen aufzuklären.

Der wichtigste Vertreter der natürlichen Gestagene ist das Progesteron. Es besitzt neben seinen genitalen Wirkungen, die hier nicht von Interesse sind, auch eine Reihe von extragenitalen Effekten, die möglicherweise für eine Interaktion mit den Tetracyclinen relevant sind: Progesteron wirkt katabol (32). Progesteronüberschuß soll eine Zunahme des Lebergewichts bewirken (45). Die während der Schwangerschaft festzustellende Lipämie wird mit den Gestagenen in Zusammenhang gebracht (32). Progesteron soll der weiblichen Ratte möglicherweise relativen Schutz vor einer steatogenen Diät bieten, an männlichen Tieren aber wirkungslos bleiben (32). Bei äthioninbedingter Fettleber (32) und bei tetrachlorkohlenstoffbedingter Fettleber (42) ist kein protektiver Effekt gegeben. An infantilen und normalen Ratten wird durch langdauernde Gabe eine reversible fettige Degeneration ausgelöst (42). Trächtige Ratten, die hohe Dosen exogenes Progesteron injiziert bekamen, zeigten schwere Leberveränderungen mit Nekrosen, Hämorrhagien, u.a. (42).

Für die vorliegenden Versuche wurde das synthetische 17α -Hydroxy-Progesteroncapronat verwendet, bei dem das Progesteron derart modifiziert ist, daß es am C-17 Atom über eine zusätzliche OH-Gruppe mit der Capronsäure verestert ist. Dieses nur parenteral applizierbare Pharmakon findet

therapeutischen Einsatz u.a. bei der glandulär-zystischen Hyperplasie, bei drohendem und bei habituellem Abort (48, 79).

Eine Metabolisierung zu Progesteron findet offensichtlich nicht statt, da eine Esterspaltung und Abbauprodukte des Progesteron im Urin nicht nachgewiesen werden konnten (50).

Gegenüber dem Progesteron zeichnet sich das Progesteroncapronat durch eine erheblich längere Wirkungsdauer aus (38, 39). Beim Menschen wird eine Depotwirkung von 7-9 Tagen angegeben (79); eine verzögerte Resorption vom Injektionsort wird dafür verantwortlich gemacht (50). Die Wirkungsintensität soll der des Progesterons entsprechen (40), wobei erwähnt werden muß, daß sich diese Gleichheit auf den Clauberg-Test bezieht.

Progesteroncapronat wirkt ebenso wie Progesteron katabol (32). Über Nebenwirkungen des Progesteroncapronats auf die Leber ist relativ wenig bekannt. Mäßige Dosen führten auch bei langdauernder Gabe an Ratten nicht zu Leberveränderungen (42). Vorversuche zu dieser Arbeit konnten allerdings an Mäusen zeigen, daß sehr große Dosen eine deutliche Zunahme des Lebergewichts bewirken. Messungen der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Harnstoffs im Serum erbrachten jedoch keine pathologischen Befunde.

II. Methoden und Material

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an adulten weiblichen NMRI-Mäusen mit einem Gewicht von 20-30 g durchgeführt. Je 10 Tiere wurden in einem Plastikkäfig auf Weichholzgranulat gehalten. Die Raumtemperatur betrug 20° C. Es bestand ein konstanter Tag/Nacht-Rhythmus von 12/12 Stunden. Zur Fütterung dienten das Preßfutter Herilan^R und Leitungswasser, beides ad libitum.

2. Testsubstanzen, ihre Aufbereitung, Dosierung und Applikationsart

Als Testsubstanzen fanden die Tetracycline Tetracyclin und Doxycyclin sowie das synthetische Gestagen 17 α -Hydroxy-Progesteroncapronat (= Progesteroncapronat) Verwendung.

Für das wegen seiner vergleichsweise guten Löslichkeit und der damit verbundenen hohen Dosierbarkeit als Gestagen gewählte Progesteroncapronat wurde als Lösungsmittel Olivenöl benutzt. 5 mg pro ml wurden mittels einer Schüttelvorrichtung in Lösung gebracht. Die Lösung wurde bis zum Gebrauch lichtgeschützt gelagert. Den Versuchstieren wurden an 4 aufeinanderfolgenden Tagen zur selben Uhrzeit, zwischen 9 und 10 Uhr, 10 μ l/g, d.h. 50 μ g/g Körpergewicht Progesteroncapronat, s.c. injiziert. Die therapeutischen Dosen beim Menschen liegen je nach Indikation etwa 10-200 mal niedriger (48, 79).

Tetracyclin und Doxycyclin wurden kurz vor der Verabreichung, die genau 24 h nach der letzten Gabe des Gestagens erfolgte, in 1,5 mmolarer MgSO₄-Lösung gelöst. Die

Endkonzentration beider Antibiotika betrug jeweils 5 mg/ml. Von dieser Lösung wurde dem Versuchstier 10 μ l/g Körpergewicht i.v. in die Schwanzvene injiziert. Die Dosis des Antibiotikums errechnet sich somit als 50 μ g/g Körpergewicht. In dieser Dosierung hatte Tetracyclin unter völlig gleichen Versuchsbedingungen einen deutlich steatogenen Effekt, der allerdings submaximal war, da die doppelte Dosis eine weitere Steigerung des Triglyceridgehalts der Leber verursachte (Böcker et al., 4). Eine Wirkungsverstärkung durch Progesteron sollte also bei dieser Dosis gut erkennbar sein. Für Doxycyclin hatten Böcker et al. (4) bei dieser wie auch bei allen anderen verwendeten Dosen (10-100 μ g/g) keinen Einfluß auf den Triglyceridgehalt der Leber gefunden.

3. Versuchsplan und Versuchsdurchführung

Je zehn Tiere, deren Auswahl zufällig erfolgte, bildeten eine Versuchsgruppe. Pro Versuch wurden sechs Versuchs- bzw. Kontrollgruppen parallel geführt, jede von ihnen wurde mit einer anderen Kombination der verwendeten Substanzen behandelt. Dabei erhielten die Tiere, die in Kontrollgruppen bzw. Teilversuchsgruppen zu Vergleichszwecken mitgeführt wurden und daher keines der Tetracycline und/oder kein Progesteroncapronat erhielten, die entsprechende Menge des jeweiligen Lösungsmittels.

Allen Tieren wurde an vier aufeinanderfolgenden Tagen jeweils zur selben Stunde Progesteroncapronat in Olivenöl oder aber nur Olivenöl s.c. injiziert. Am fünften Tag erhielten alle Tiere - wiederum zur gleichen Zeit wie die vorangehenden subcutanen Gaben - entweder eines der beiden Tetracycline in MgSO_4 -Lösung oder nur MgSO_4 -Lösung in eine Schwanzvene appliziert.

So ergibt sich folgender Versuchsplan (Konzentrationen s. oben):

Gruppe 1: (10 Tiere)		4 x 10 µl/g KG Olivenöl s.c. 1 x 10 µl/g KG MgSO ₄ i.v.
Gruppe 2: (10 Tiere)	P	4 x 10 µl/g KG Progesteroncapronat in Olivenöl s.c. 1 x 10 µl/g KG MgSO ₄ i.v.
Gruppe 3: (10 Tiere)	T	4 x 10 µl/g KG Olivenöl s.c. 1 x 10 µl/g KG Tetracyclin in MgSO ₄ i.v.
Gruppe 4: (10 Tiere)	T/P	4 x 10 µl/g KG Progesteroncapronat in Olivenöl s.c. 1 x 10 µl/g KG Tetracyclin in MgSO ₄ i.v.
Gruppe 5: (10 Tiere)	D	4 x 10 µl/g KG Olivenöl s.c. 1 x 10 µl/g KG Doxycyclin in MgSO ₄ i.v.
Gruppe 6: (10 Tiere)	D/P	4 x 10 µl/g KG Progesteroncapronat in Olivenöl s.c. 1 x 10 µl/g KG Doxycyclin in MgSO ₄ i.v.

Nach diesem Schema wurden insgesamt 5 Versuche durchgeführt, d.h. fünfmal nacheinander wurden parallel 6 Versuchsgruppen wie oben angegeben behandelt. Je ein Versuch

(mit jeweils 6 Gruppen) wurde 1 Stunde, 4 h, 8 h, 24 h oder 48 h nach der i.v. Injektion durch Tötung der Tiere und Gewinnung des Untersuchungsmaterials beendet.

4. Gewinnung und Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials

Die Tiere wurden am Ende des Versuches durch Genickbruch getötet und zur Gewinnung möglichst großer Blutmengen dekapiert. Das erhaltene Blut wurde sofort zentrifugiert, anschließend wurde das überstehende Serum abpipettiert und für jedes Einzeltier gesondert bis zur weiteren Untersuchung tiefgefroren.

Die Lebern wurden so schnell wie möglich herauspräpariert und nach ihrer Wägung in Alu-Folie tiefgefroren. Später wurde den wiederaufgetauten Lebern eine Probe entnommen, mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 Teil Leber + 9 Teile 0,9 % NaCl-Lösung versetzt, unter ständiger Kühlung im Eisbad mit einem Stabhomogenisator homogenisiert und anschließend bis zu den Fettbestimmungen wieder eingefroren.

Es wurde darauf geachtet, daß Seren und Lebern der jeweiligen Einzeltiere immer einander zugeordnet werden konnten; dies wurde auch für alle Meßergebnisse durchgehalten und sollte ggfs. gleich- oder gegensinniges Verhalten bestimmter Parameter erkennen helfen.

5. Bestimmung des relativen Lebergewichts und der Leber- und Serumlipide

a) Bestimmung des relativen Lebergewichts

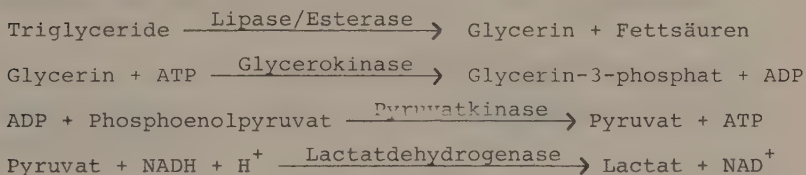
Unmittelbar vor der Tötung der Tiere wurde ihr Lebendgewicht bestimmt und festgehalten. Das im Anschluß an die

Präparation festgestellte Lebergewicht wurde dazu folgendermaßen in Relation gesetzt:

$$\frac{\text{Lebergewicht}}{\text{Körpergewicht}} \times 100\% = \text{relatives Lebergewicht in \% des Körpergewichts}$$

b) Triglyceridbestimmung

Die Triglyceridbestimmung in Serum und Leberhomogenisat wurde - nach Auftauen und Erwärmen der Proben auf Raumtemperatur - mit Hilfe der vollenzymatischen Testkombination der Fa. Boehringer Mannheim GmbH (Best.-Nr. 126039) vorgenommen. Sie beruht auf folgendem Testprinzip:



Die Messungen wurden mit geeigneten Mengen bzw. Verdünnungen des Probenmaterials im Halbmikroansatz durchgeführt. Die Extinktionsdifferenzen wurden im Falle der Seren bei einer Wellenlänge von 334 nm mit einem Photometer der Firma Eppendorf bestimmt, im Falle der Leberhomogenisate bei 365 nm mit einem Photometer der Fa. Zeiss.

Diese Meßwerte wurden um den Reagentienleerwert korrigiert und in Konzentrationen

$$\left[\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml Serum}} \right] \text{ bzw. } \left[\frac{\text{mg}}{\text{g Leber}} \right]$$

angegeben.

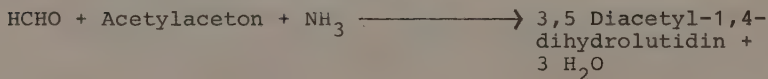
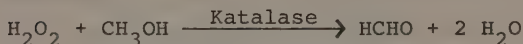
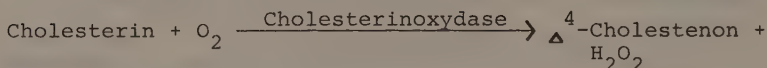
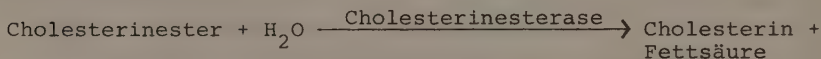
Wie aus dem Testprinzip ersichtlich, wird bei dieser Methode das freie Glycerin mitgemessen. Eine Berichtigung um diesen Faktor in Form eines Pauschalabzugs erwies sich

unter den gewählten Versuchsbedingungen als nicht gerechtfertigt und wurde auch nicht vorgenommen, zumal sie die Ergebnisse nur in ganz geringem Umfange modifiziert hätte.

c) Bestimmung des Gesamtcholesterin

Bei der Bestimmung des Gesamtcholesterin in Serum und Leberhomogenisat fand der Enzymatische Farbtest der Fa. Boehringer Mannheim GmbH Verwendung (Best.-Nr. 124087).

Das Testprinzip:



Nach einstündiger Inkubation des Ansatzes bei 37° C wurde die Extinktion der Probe gegen den Probenleerwert mit einem Photometer der Fa. Eppendorf bei 405 nm Wellenlänge bestimmt. Wiederum wurde in

$$\left[\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml Serum}} \right] \text{ bzw. in } \left[\frac{\text{mg}}{\text{g Leber}} \right]$$

umgerechnet.

d) Bestimmung des unveresterten Cholesterin

Das unveresterte Cholesterin wurde nur im Serum bestimmt. Dabei war das Vorgehen völlig identisch mit dem, das bezüglich des Gesamtcholesterin beschrieben wurde, mit der einen

Ausnahme, daß die Zugabe des Enzyms Cholesterinesterase zum Ansatz unterblieb. Dadurch blieb die Fraktion der Cholesterinester bei der abschließenden Farbreaktion unberücksichtigt.

e) Berechnung des veresterten Cholesterin

Die Werte für das veresterte Cholesterin im Serum wurden durch die Subtraktion

$$\begin{array}{r} \text{Konzentration Gesamtcholesterin [} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \text{]} \\ - \text{Konzentration unverestertes Cholesterin [} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \text{]} \\ \hline = \text{Konzentration verestertes Cholesterin [} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \text{]} \end{array}$$

ermittelt. Diese Berechnung wurde für jedes einzelne Tier vorgenommen, so daß eine statistische Analyse der Ergebnisse möglich war.

f) Berechnung des Esteranteils am Cholesterin im Serum

Auch hier wurden die Werte für die Einzeltiere ermittelt. Die Angabe erfolgt in %:

$$\frac{\text{Konz. verest. Chol. [} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \text{]}}{\text{Konz. Gesamtchol. [} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \text{]}} \times 100\% = \text{Esteranteil in \%}$$

6. Statistische Auswertung

Für jede Versuchsgruppe wurden Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes berechnet.

Diejenigen Meßwerte jeweils eines Versuchs, die Versuchsgruppen entstammen, die mit Vehikel/Vehikel, Progesteroncapronat/Vehikel, Vehikel/Tetracyclin oder Progesteroncapronat/Tetracyclin behandelt wurden, wurden gemeinsam der "einfachen Varianzanalyse" unterworfen. Dies gilt analog für diejenigen Gruppen, die Doxycyclin erhalten hatten, und deren Kontrollgruppen. Dabei wurde getestet, ob signifikante Unterschiede zwischen den vier gemeinsam geprüften Gruppen für eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ und für $\alpha = 1\%$ anzunehmen sind.

Fiel die Varianzanalyse positiv aus, so wurde mit dem "Scheffé-Test" weiter geprüft, ob - und wenn ja zwischen welchen Gruppen - signifikante Unterschiede bestehen und auf welchem der beiden obigen Signifikanzniveaus sie sich bewegen.

So war erst der "Scheffé-Test" für die Feststellung einer Signifikanz und deren Niveau maßgeblich. Eine Signifikanz für $\alpha = 1\%$ wird im folgenden als "hochsignifikant"; eine Signifikanz lediglich für $\alpha = 5\%$ als "signifikant" bezeichnet.

Bei diesem Vorgehen kann eine statistische Bewertung unterschiedlicher Ergebnisse zwischen der Tetracyclin- und der Doxycyclinbehandlung oder zwischen verschiedenen Meßzeitpunkten nicht erfolgen.

7. Graphische Auswertung

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in den Abb. 1-16 niedergelegt. Es wird in allen Diagrammen das Verhalten der jeweiligen Mittelwerte eines Parameters aller mit Progesteroncapronat/Vehikel (MgSO_4), mit Vehikel (Olivenöl)/Tetracyclinderivat und mit Progesteroncapronat/Tetracyclinderivat behandelten Gruppen einander gegenübergestellt.

Dabei wurden die Werte grundsätzlich als positive oder negative prozentuale Abweichung von den jeweiligen Kontrollwerten (Vehikel/Vehikel-Behandlung) dargestellt. Auf diese Weise konnten verschiedene Einflußfaktoren, wie z.B. die circadiane Rhythmik, eliminiert und eine bessere Vergleichbarkeit der Werte erreicht werden. Dieses Prinzip wurde nur einmal durchbrochen bei der Darstellung des prozentualen Esteranteils am Cholesterin im Serum. Hier sind der Verständlichkeit halber die absoluten Abweichungen angegeben.

Die in den Säulendiagrammen eingezeichneten Fehlerbalken stellen die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ der jeweiligen Gruppe dar. Die Angabe erfolgt als $\pm s_{\bar{x}}$, ebenfalls ausgedrückt in % des zugehörigen Kontrollwertes (mit besagter Ausnahme).

Die Signifikanzen sind ebenfalls in den Säulendiagrammen vermerkt. Auf die Darstellung der wenigen signifikanten Unterschiede, die sich zwischen nur mit Progesteroncapronat und nur mit Antibiotikum behandelten Gruppen ergaben, wurde verzichtet, da sie für die vorliegende Arbeit nicht von Interesse sind.

Zusätzlich wurden Verlaufsdiagramme (Abb. 1a-16a) angefertigt, die den zeitlichen Verlauf der Veränderungen leichter erkennen lassen.

III. Ergebnisse

1. Relatives Lebergewicht (Abb. 1, 1a, 2, 2a)

In allen Diagrammen wurden außer den Ergebnissen, die sich für die Behandlung mit dem jeweiligen Tetracyclinderivat mit und ohne Vorbehandlung mit Progesteroncapronat gefunden hatten, zum Vergleich auch die Resultate der alleinigen Progesteroncapronatbehandlung berücksichtigt. Sie sollen jeweils bei den verschiedenen Parametern eingangs verbal dargestellt werden.

a) Progesteroncapronat allein:

Das relative Lebergewicht zeigte sich zu allen Beobachtungszeitpunkten unter Progesteroncapronateinfluß geringfügig erhöht, die Veränderungen waren allerdings nicht signifikant.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Bei alleiniger Tetracyclinbehandlung traten keine Veränderungen des relativen Lebergewichts auf.

Bei der kombinierten Behandlung war ebenfalls kein signifikantes Abweichen des relativen Lebergewichts von der Norm zu erkennen.

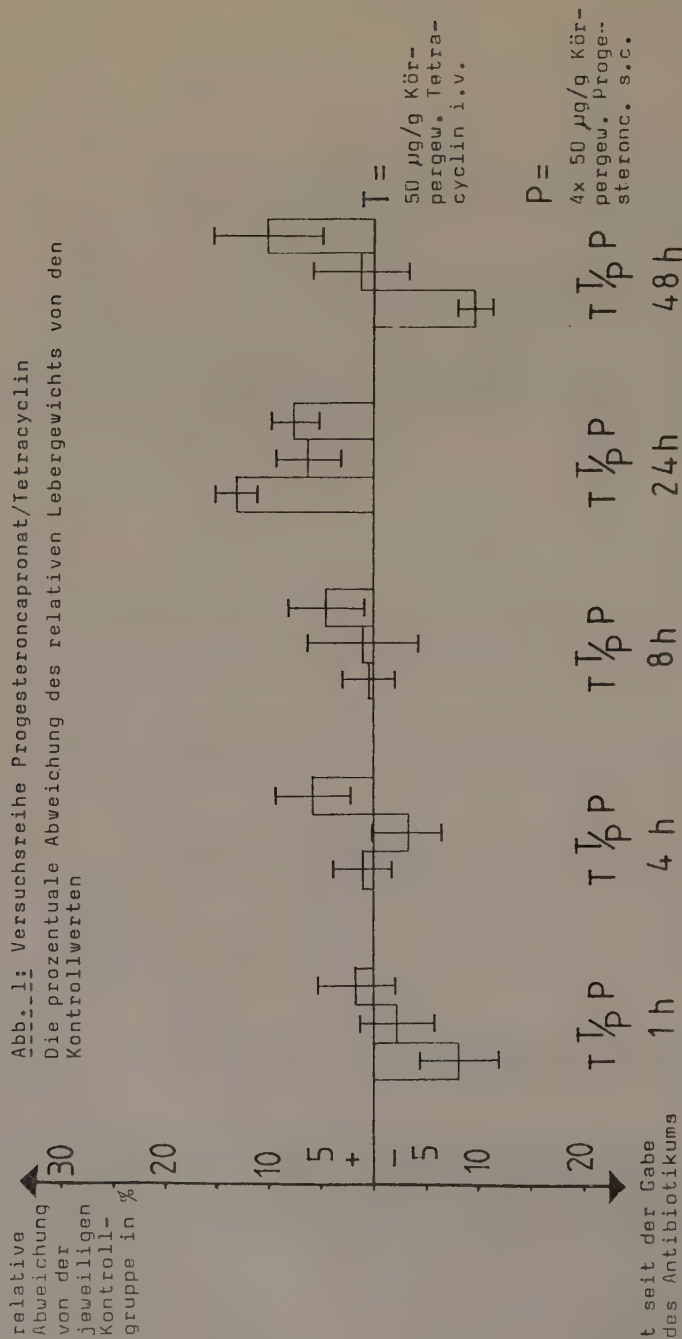
c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Nur mit Doxycyclin behandelte Tiere hatten 1 h und 4 h nach der Gabe um 8% erniedrigte Lebergewichte. Nach 8 h und 24 h waren die Lebergewichte um 5-6% über die Kontrol-

len erhöht und kehrten nach 48 h zur Norm zurück. Signifikanzen waren nicht zu beobachten.

Die Werte der mit Progesteroncapronat und mit Doxycyclin behandelten Gruppen zeigten nach 1 h bis 24 h nahezu denselben Verlauf wie die der nur Doxycyclin ausgesetzten Gruppen, wohingegen beim 48 h-Mittelwert eine weitere Steigerung des Lebergewichts zu verzeichnen war. Dabei wurde der Kontrollwert um etwa 10% überschritten. Der 4 h-Wert dieser Gruppe war gegenüber der Tiergruppe, die ausschließlich mit Progesteroncapronat behandelt worden war, signifikant erniedrigt.

Abb. 1: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung des relativen Lebergewichts von den Kontrollwerten



$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in % des Körpergewichts)

* = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden
** = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden

$\alpha=5\%$
 $\alpha=1\%$

* = bezeichnete Werte sind für
** = signifikant verschieden

$\alpha=5\%$
 $\alpha=1\%$

Abb. 1a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung des relativen Lebergewichts von den
Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf

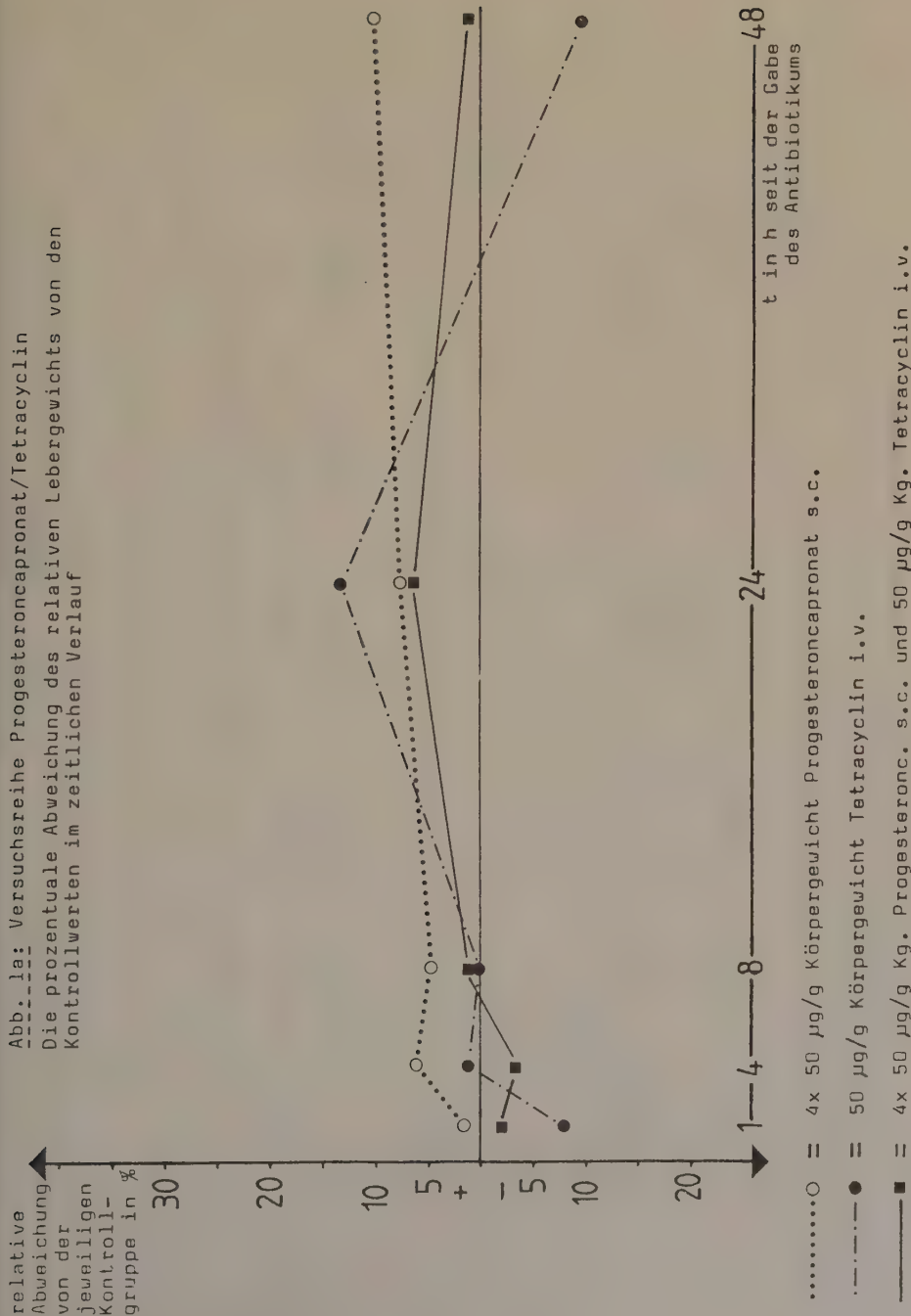
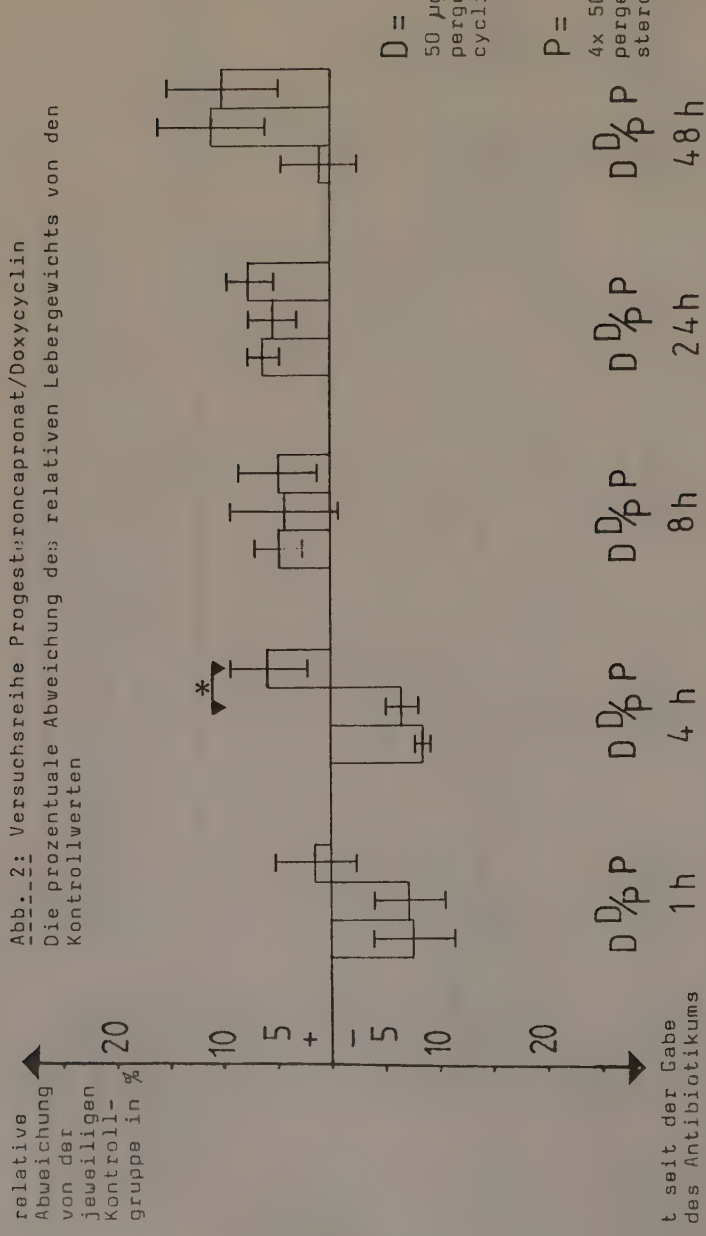


Abb. 2: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung des relativen Lebergewichts von den Kontrollwerten



$\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$ der jeweiligen Kontrollgruppe (in % des Körpergewichts)	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h
$\bar{x}$: 5,63 % $s_{\bar{x}}$: 0,10 %	$\bar{x}$: 5,24 % $s_{\bar{x}}$: 0,18 %	$\bar{x}$: 5,54 % $s_{\bar{x}}$: 0,21 %	$\bar{x}$: 4,76 % $s_{\bar{x}}$: 0,20 %	$\bar{x}$: 4,97 % $s_{\bar{x}}$: 0,08 %	

* = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe für
** = gruppenwert signifikant verschieden

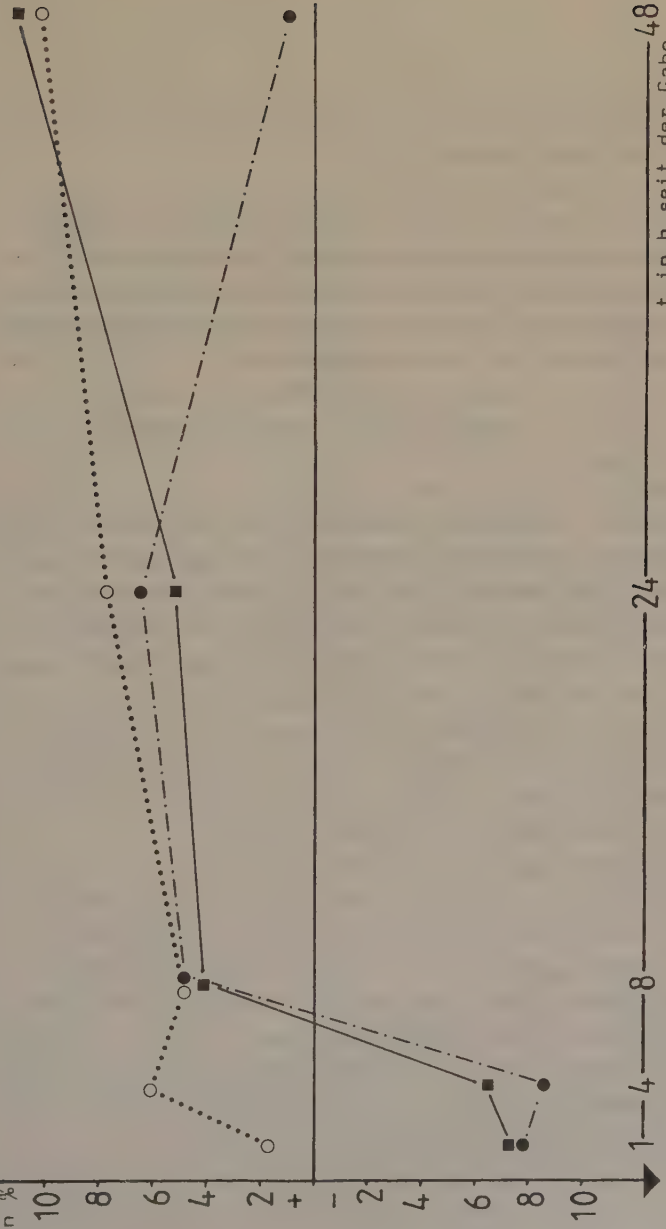
$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

* = bezeichnete Werte sind für
** = signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 2a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung des relativen Lebergewichts von den
Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

---● = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

—■ = 4x 50 µg/g Kg. Progesteronc. s.c. und 50 µg/g Kg. Doxycyclin i.v.

2. Triglyceridgehalt der Leber (Abb. 3, 3a, 4, 4a)

a) Progesteroncapronat allein:

Der Triglyceridgehalt der nur mit Progesteroncapronat behandelten Gruppe erreichte nach 4 h einen Gipfel mit einer etwa 25%igen, jedoch nicht signifikanten Zunahme gegenüber der Kontrolle. Von da an glied er sich zunehmend wieder den Werten der Kontrollgruppe an.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

In der Tetracyclingruppe war nach 4 h, 8 h und 24 h eine beträchtliche Vermehrung des Triglyceridgehalts der Leber von maximal 38% in der 4. Stunde gegenüber den Kontrolltieren zu verzeichnen. Daraufhin sank die Konzentration wieder, bis sie nach 48 h im Normbereich war. Die Erhöhung nach 8 h war gegenüber der Nullgruppe signifikant, die nach 24 h - trotz der geringen Differenz wegen der kleineren Standardabweichungen - sogar hochsignifikant. Wegen der großen Standardabweichungen ergab sich bei 4 h trotz der absolut größten Zunahme keine Signifikanz.

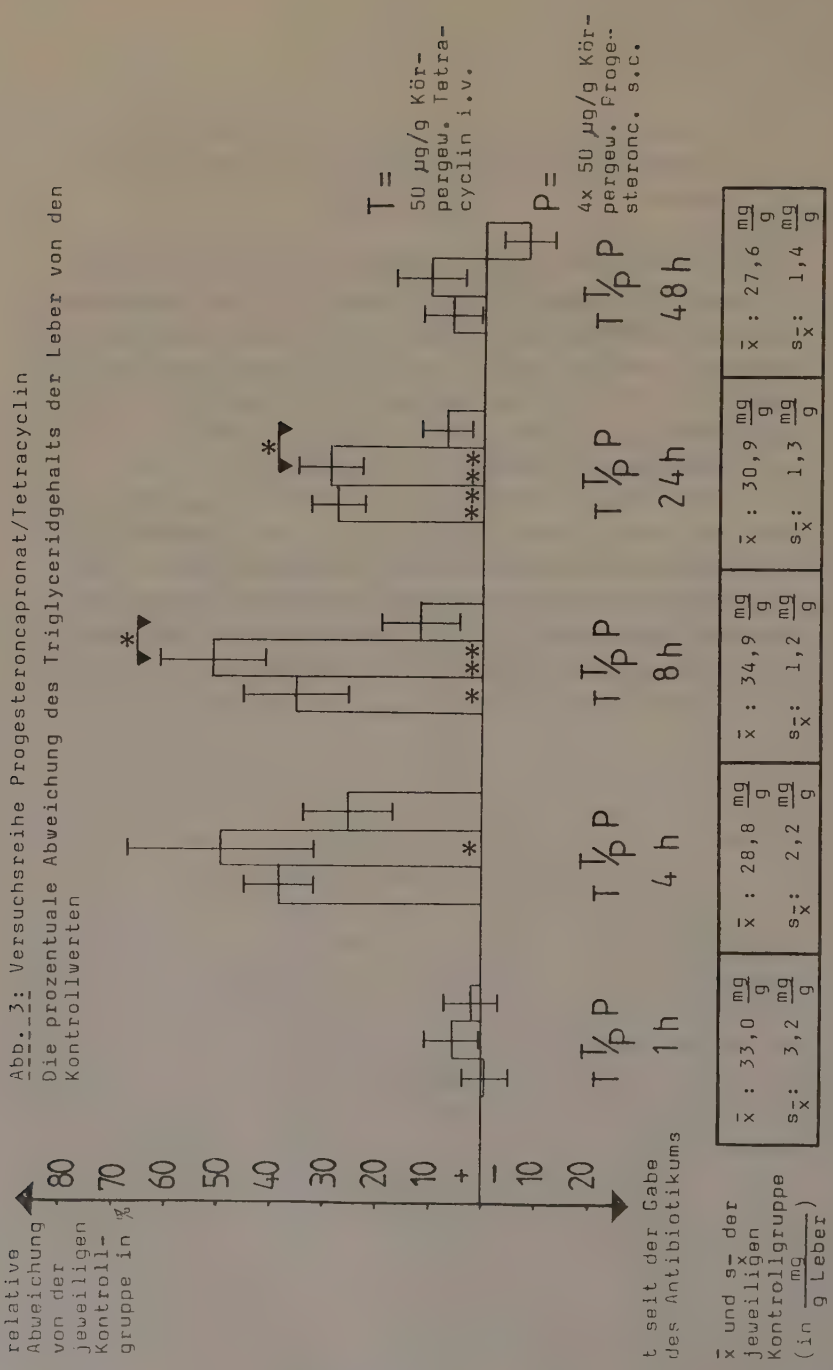
Der Triglyceridgehalt der Leber zeigte bei den mit Progesteroncapronat und Tetracyclin behandelten Tieren qualitativ dasselbe Verhalten wie in der reinen Tetracyclingruppe, quantitativ war der Anstieg nach 4 h und 8 h mit etwa 50% stärker ausgeprägt und war gegenüber den Kontrolltieren schon nach 4 h signifikant, nach 8 h und 24 h sogar hochsignifikant. Für 8 h und 24 h konnten auch signifikante Zunahmen gegenüber der nur mit Progesteroncapronat behandelten Gruppe errechnet werden.

c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Die nur mit Doxycyclin behandelten Tiere zeigten eine geringe Zunahme des Triglyceridgehaltes in der Leber, die ihr Maximum nach 8 h mit einer etwa 15%igen Steigerung gegenüber der Kontrollgruppe erreichte. Danach sank der Triglyceridanteil wieder und unterschritt nach 48 h die Kontrollwerte um 15%. Damit war der Anstieg wesentlich schwächer ausgeprägt als nach Tetracyclin.

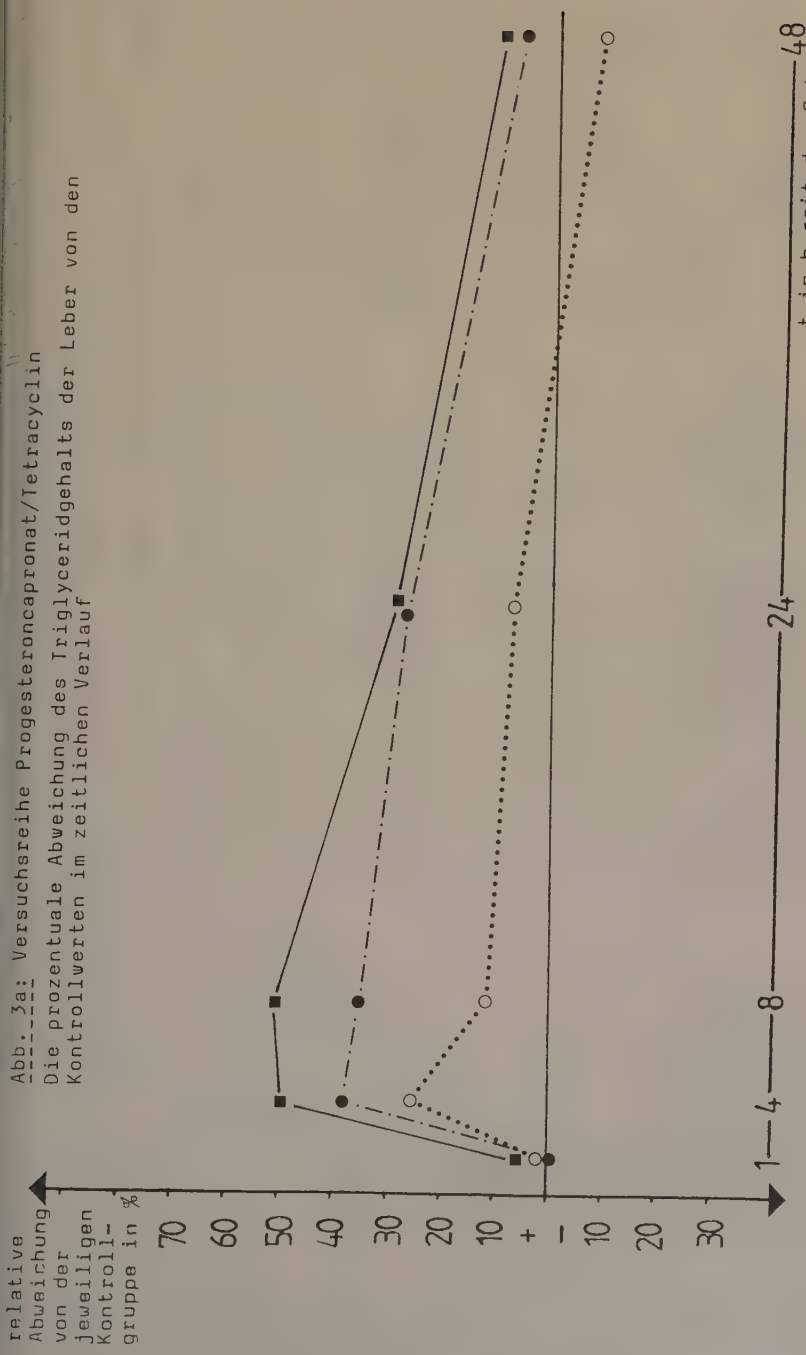
Die Mäusegruppe, die Doxycyclin und Progesteroncapronat erhalten hatte, zeigte eine etwas stärkere Zunahme der Lebertriglyceride, die auch länger andauerte. Nach 4 h und 24 h betrug die Steigerung gegenüber den Kontrollen ca. 25%; nach 48 h waren die Werte im Bereich der Norm. Lediglich die Erhöhung bei 24 h war statistisch signifikant.

Abb. 3: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung des Triglyceridgehalts der Leber von den Kontrollwerten



* = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden
 ** = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden
 * = bezeichnete Werte sind für $\alpha=5\%$
 ** = signifikant verschieden für $\alpha=1\%$

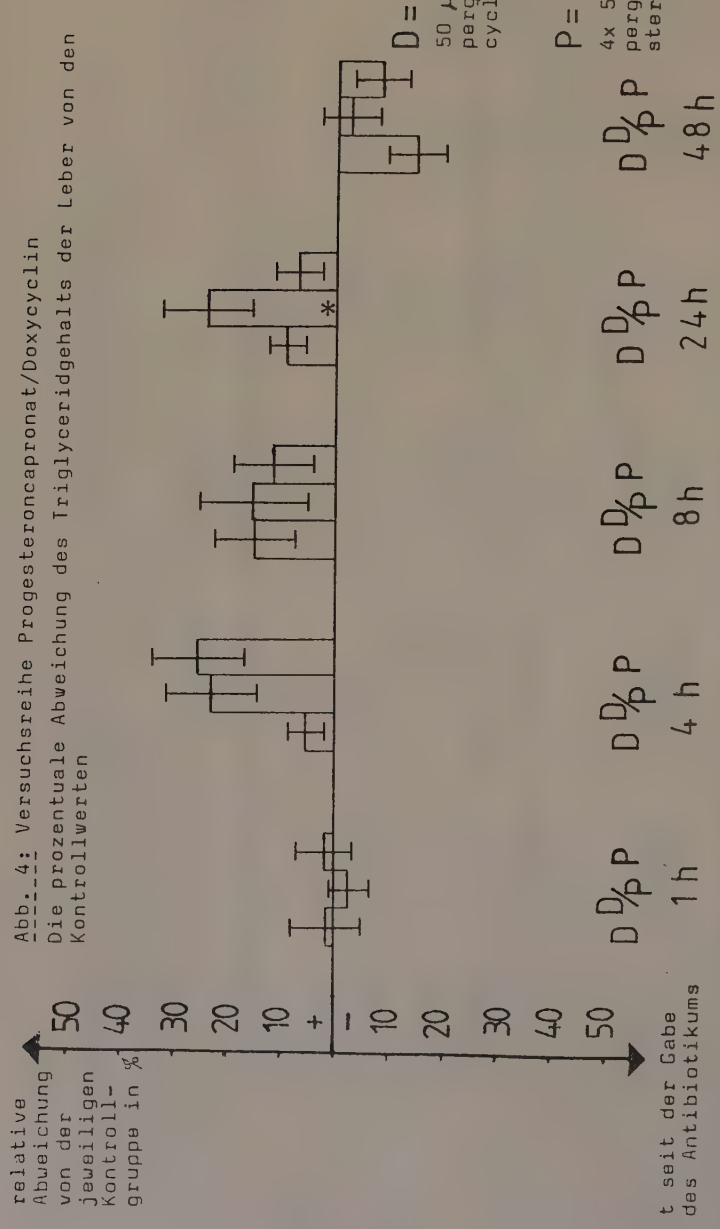
Abb. 3a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
 Die prozentuale Abweichung des Triglyceridgehalts der Leber von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.
 -.-.-● = 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.
 —■ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteron s.c. und 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

t in h seit der Gabe des Antibiotikums

Abb. 4: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung des Triglyceridgehalts der Leber von den Kontrollwerten



$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in $\frac{mg}{g}$ Leber)	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h
$\bar{x} : 33,0 \frac{mg}{g}$ $s_x : 3,2 \frac{mg}{g}$	$\bar{x} : 28,8 \frac{mg}{g}$ $s_x : 2,2 \frac{mg}{g}$	$\bar{x} : 34,9 \frac{mg}{g}$ $s_x : 1,2 \frac{mg}{g}$	$\bar{x} : 30,9 \frac{mg}{g}$ $s_x : 1,3 \frac{mg}{g}$	$\bar{x} : 27,6 \frac{mg}{g}$ $s_x : 1,4 \frac{mg}{g}$	

[*] = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden
[**] = Gruppenwert signifikant verschieden

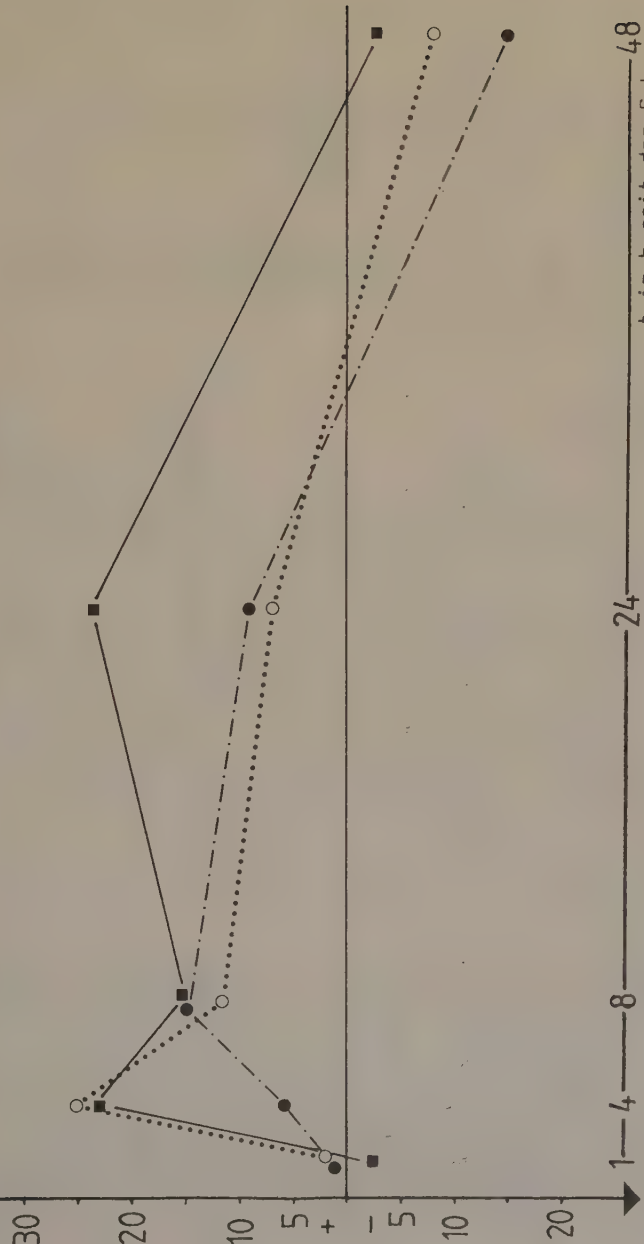
$\alpha=5\%$
 $\alpha=1\%$

[*] = bezeichnete Werte sind für $\alpha=5\%$
[**] = signifikant verschieden für $\alpha=1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 4a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin

Die prozentuale Abweichung des Triglyceridgehalts der Leber von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

.....● = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

—◐— = 4x 50 µg/g Kg. Progesteron. s.c. und 50 µg/g Kg. Doxycyclin i.v.

t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

1—4—8—24—48

3. Triglyceridkonzentration im Serum (5, 5a, 6, 6a)

a) Progesteroncapronat allein:

Die Tiere unter Progesteroncapronatbehandlung wiesen nur eine statistisch irrelevante Senkung des Triglyceridspiegels um maximal 20% auf.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Unter alleiniger Tetracyclingabe zeigten die Tiere um etwa 9% - 25% gesenkte Serum-Triglyceridspiegel. Keine dieser Abweichungen war statistisch signifikant.

Ein uneinheitliches Verhalten wiesen die Serumtriglyceride in der mit Progesteroncapronat und Tetracyclin behandelten Tiergruppe auf: Nachdem sie nach 24 h gegenüber Kontrolle, Tetracyclingruppe und Progesteroncapronatgruppe um ca. 60% hochsignifikant erhöht waren, waren sie nach 48 h mit einer 64%igen Unterschreitung der Kontrollwerte gegenüber der Nullgruppe hochsignifikant vermindert.

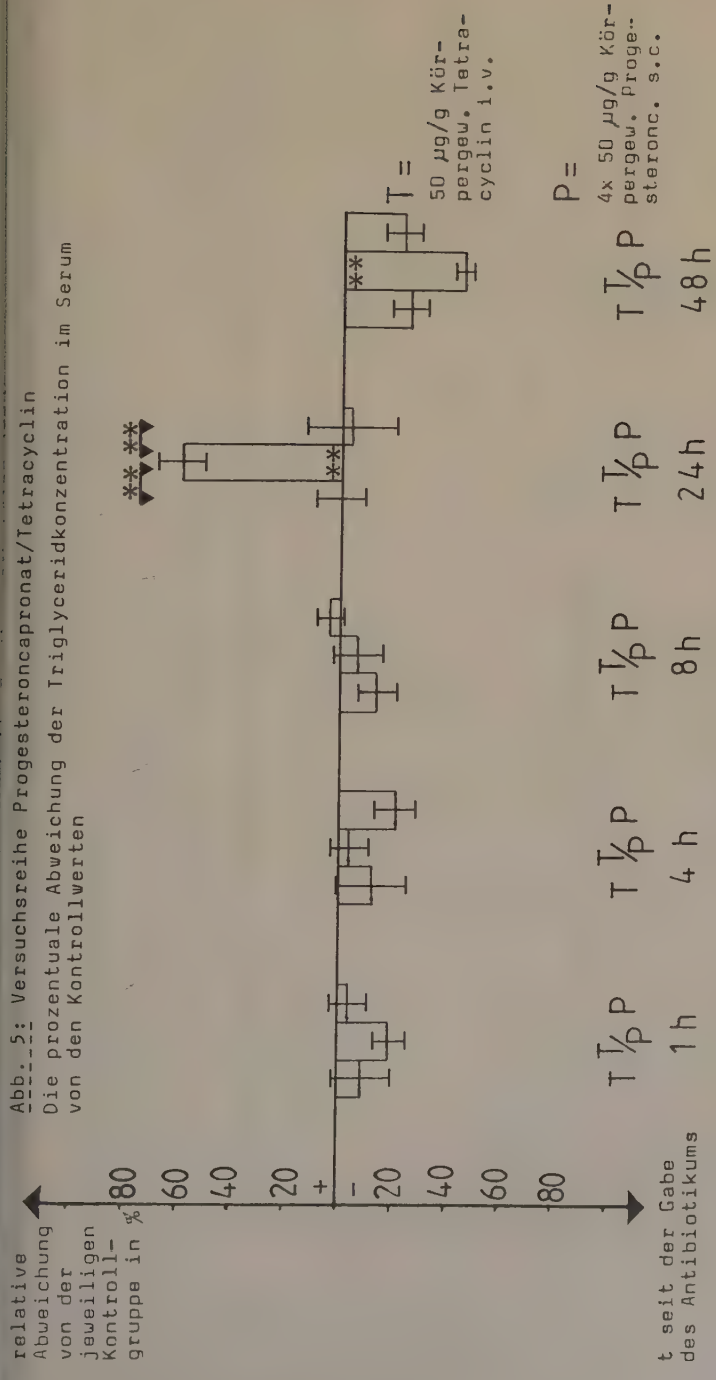
c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Nach 4 h war der Triglyceridspiegel der Doxycyclingruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 47% hochsignifikant vermindert. Nach 8 h war er nur mehr leicht vermindert (- 13%), nach 24 h um 20% erhöht und nach 48 h im Bereich der Norm.

In der Progesteroncapronat/Doxycyclingruppe wurde eine Senkung des Triglyceridspiegels beobachtet, der nach 4 h mit - 22% am deutlichsten war. Sie war aber auch zu dieser Zeit nicht signifikant.

Abb. 5: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin

Die prozentuale Abweichung der Triglyceridkonzentration im Serum von den Kontrollwerten

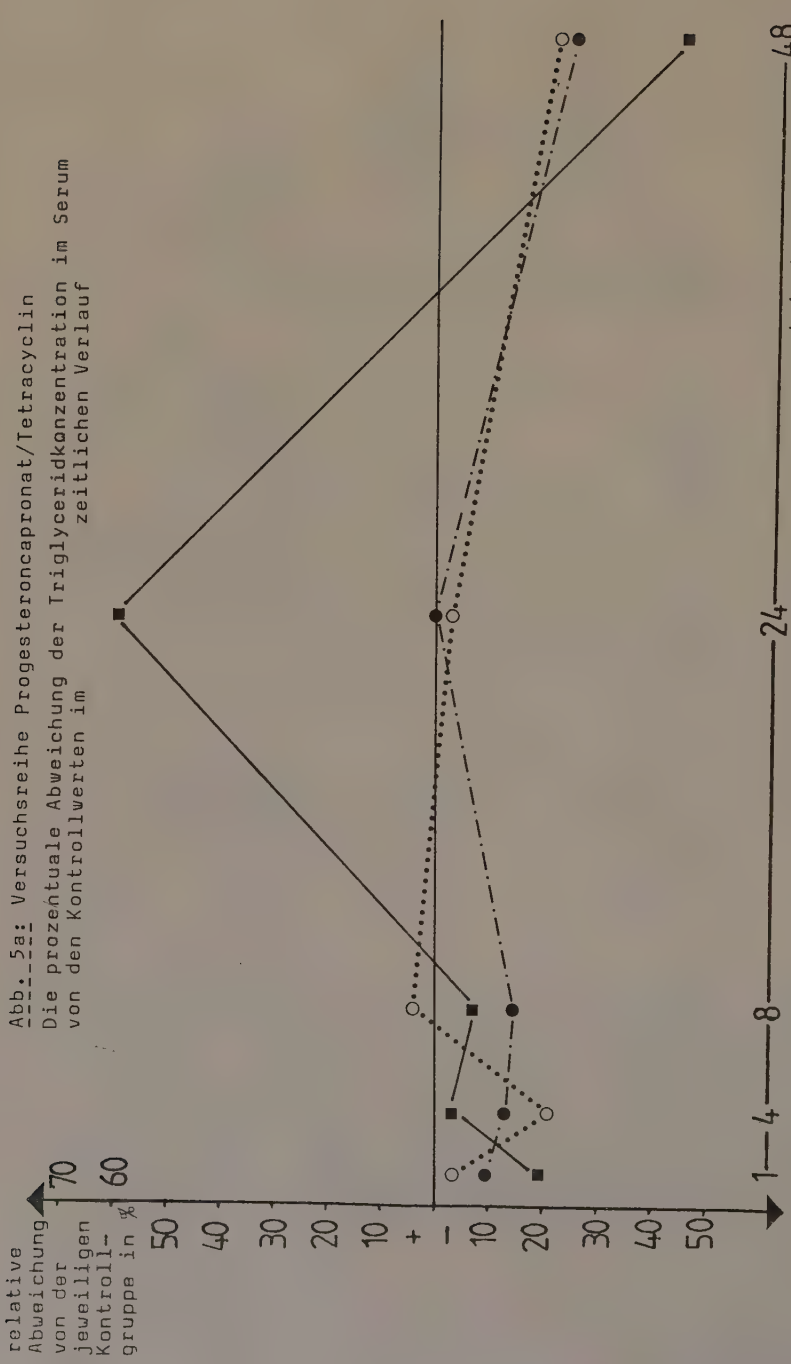


$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in 100ml Serum)	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h
$\bar{x} : 95,3 \frac{mg}{100 ml}$ $s_x : 5,8 \frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x} : 78,9 \frac{mg}{100 ml}$ $s_x : 8,9 \frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x} : 106,7 \frac{mg}{100 ml}$ $s_x : 14,5 \frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x} : 96,1 \frac{mg}{100 ml}$ $s_x : 5,5 \frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x} : 102,7 \frac{mg}{100 ml}$ $s_x : 7,0 \frac{mg}{100 ml}$	

* = bezeichnete Wert ist von Kontrollgruppenwert signifikant verschieden für $\alpha=5\%$

** = bezeichnete Werte sind signifikant verschieden für $\alpha=1\%$

Abb. 5a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung der Triglyceridkonzentration im Serum
von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



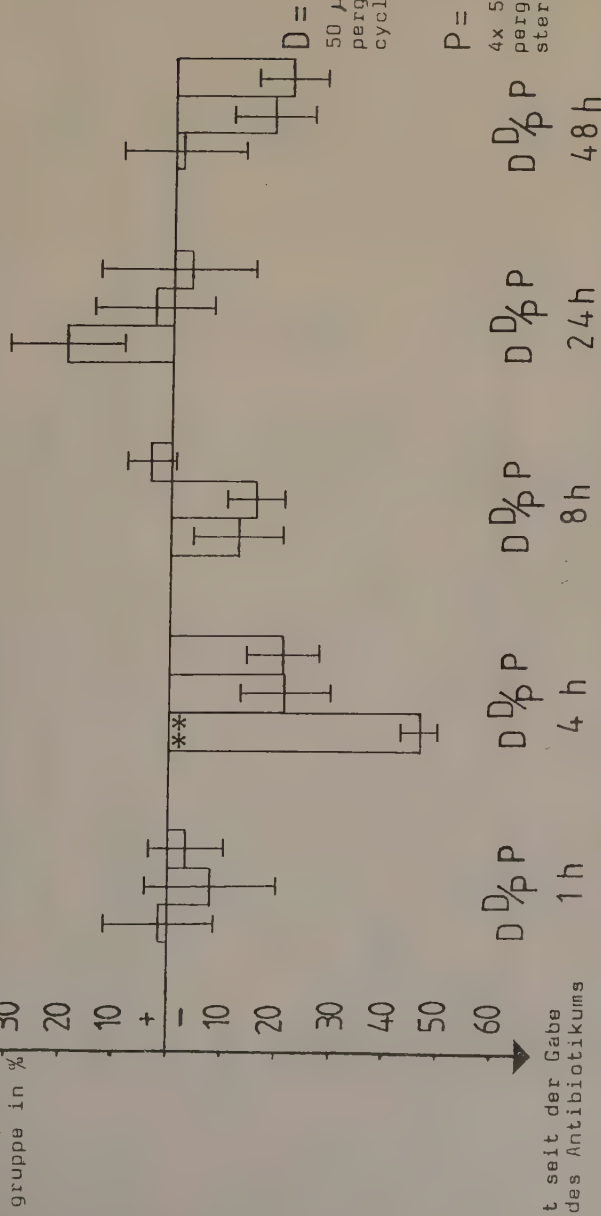
.....O = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

---● = 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

—■ = 4x 50 µg/g Kg. Progesteronc. s.c. und 50 µg/g Kg. Tetracyclin i.v.

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 6: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung der Triglyceridkonzentration im Serum
von den Kontrollwerten



D =
50 µg/g Kör-
pergew. Doxy-
cyclin i.v.

P =

4x 50 µg/g Kör-
pergew. Proge-
steronc. s.c.

t seit der Gabe
des Antibiotikums

$\bar{x}$ und s_x der
jeweiligen
Kontrollgruppe
(in $\frac{\text{mg}}{100\text{ml Serum}}$)

$\bar{x} : 95,3$ $s_x : 5,8$	$\bar{x} : 78,9$ $s_x : 8,9$	$\bar{x} : 106,7$ $s_x : 14,5$	$\bar{x} : 96,1$ $s_x : 5,5$	$\bar{x} : 102,7$ $s_x : 7,0$
$\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	$\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	$\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	$\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	$\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$

* = bezeichnet Wert ist von Kontroll-
gruppenwert signifikant verschieden

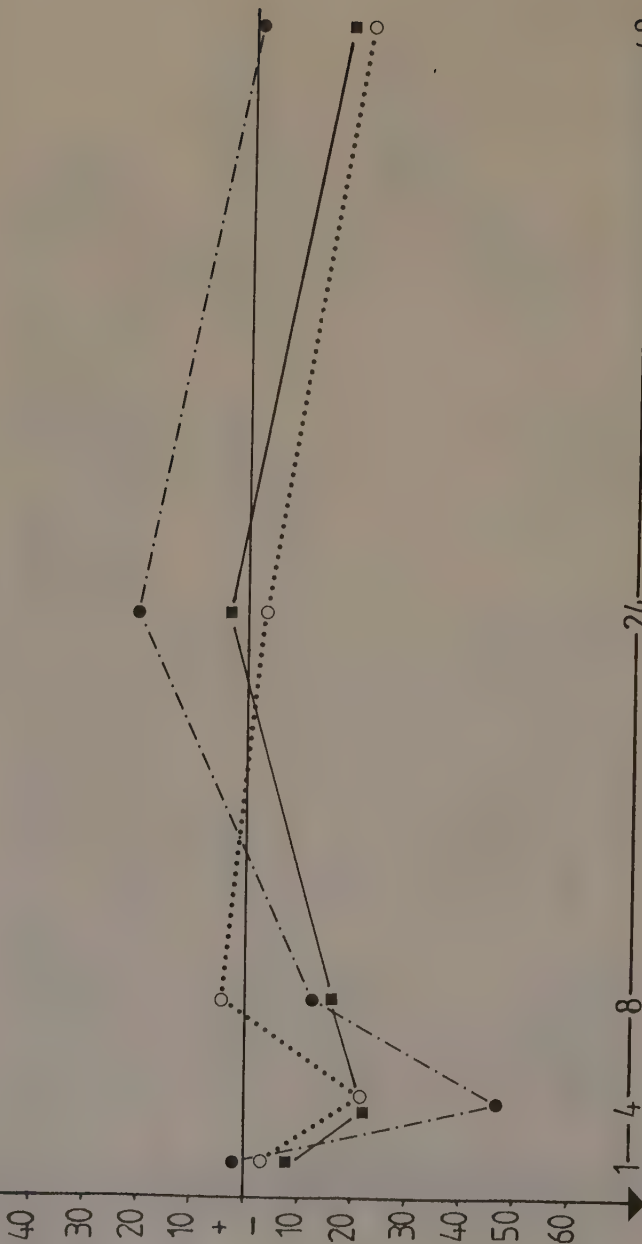
* = bezeichnete Werte sind
signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

für

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 6a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung der Triglyceridkonzentration im Serum
von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

-○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.
- = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.
- = 4x 50 µg/g Kg. Progesteronc. s.c. und 50 µg/g Kg. Doxycyclin i.v.

4. Gesamtcholesteringehalt der Leber (Abb. 7, 7a, 8, 8a)

a) Progesteroncapronat allein:

Die nur mit Progesteroncapronat behandelten Gruppen zeigten zu allen Zeiten in wechselndem Ausmaß eine Erhöhung des Cholesteringehalts der Leber. Erhöhungen zwischen 8% und 23% wurden beobachtet. Der letztere Wert ergab sich nach 24 h und war gegenüber der Nullgruppe signifikant erhöht.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Nach alleiniger Tetracyclinbehandlung fand sich ab der 4. Stunde eine Erhöhung des Lebercholesterins gegenüber der Kontrollgruppe. Nach 24 h betrug sie 32% und war hochsignifikant.

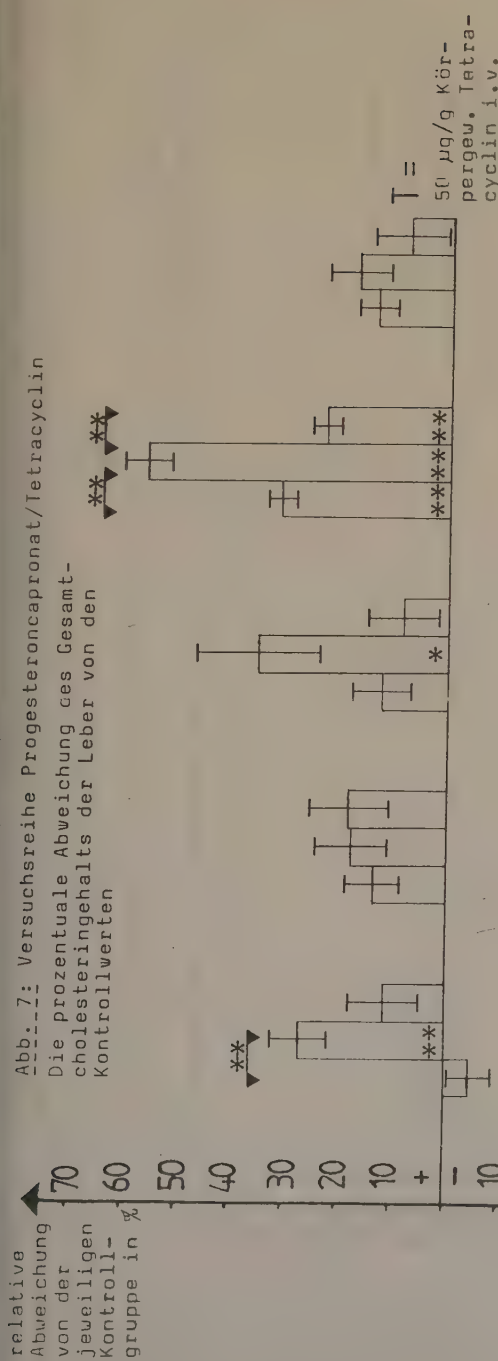
Die Kombination des Tetracyclin mit dem Gestagen führte bereits nach 1 h zu einer hochsignifikanten Erhöhung des Cholesteringehalts gegenüber der Null- und der Tetracyclingruppe (um 28% bzw. 32%). Einem leichten Rückgang nach 4 h folgte nach 8 h eine neuerliche signifikante Zunahme auf 135% des Kontrollwertes. Das Maximum war nach 24 h erreicht: Der Cholesteringehalt der Leber war um 57% höher als in der Kontrollgruppe. Damit war dieser Wert gegenüber Kontrollgruppe, Tetracyclingruppe und Progesteroncapronatgruppe hochsignifikant erhöht. Nach 48 h betrug die Erhöhung des Lebercholesteringehalts nur mehr 18% und war nicht mehr signifikant.

- c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Der Gesamtcholesteringehalt der Leber der Doxycyclingruppe war nach 24 h um 44% hochsignifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht. Nach 48 h befand er sich wieder im Bereich der Norm.

Die Tiere, denen Gestagen und Doxycyclin verabreicht worden waren, zeigten nach 24 h eine gegenüber der Nullgruppe und der Progesteroncapronatgruppe statistisch hochsignifikante Erhöhung des Cholesteringehalts der Leber auf 153% des Kontrollwertes. Die übrigen Werte waren weitgehend normal.

Abb. 7: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung des Gesamt-
cholesteringehalts der Leber von den
Kontrollwerten



P =
4x 50 µg/g Körpergew. Progesteron. s.c.

T =
50 µg/g Körpergew. Tetracyclin i.v.

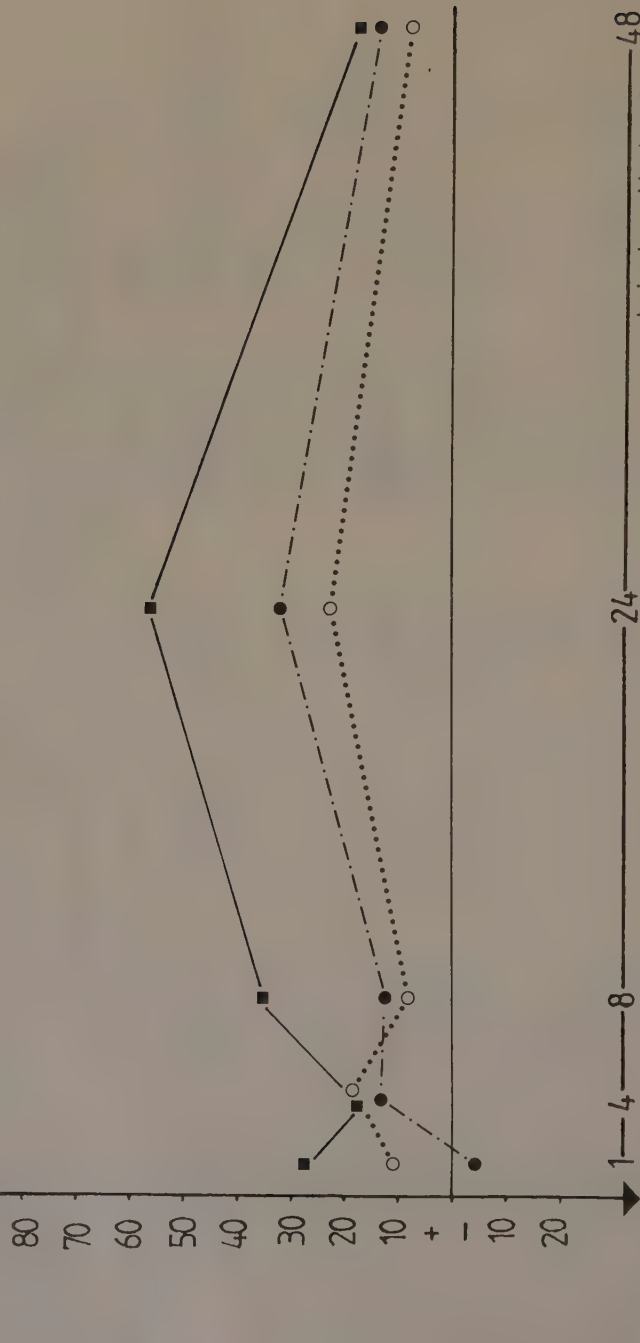
t seit der Gabe des Antibiotikums

$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in $\frac{mg}{g}$ Leber)	$\bar{x} : 2,32$ $s_x : 0,09$	$\bar{x} : 2,13$ $s_x : 0,09$	$\bar{x} : 2,40$ $s_x : 0,08$	$\bar{x} : 2,33$ $s_x : 0,06$	$\bar{x} : 2,13$ $s_x : 0,08$
	$\frac{mg}{g}$	$\frac{mg}{g}$	$\frac{mg}{g}$	$\frac{mg}{g}$	$\frac{mg}{g}$

* = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppenwert signifikant verschieden
** = bezeichnete Werte sind für α=5% α=1%
= bezeichnete Werte sind für α=5% α=1%
= bezeichnete Werte sind für α=5% α=1%

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 7a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung des Gesamtcholesteringehalts der Leber
von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



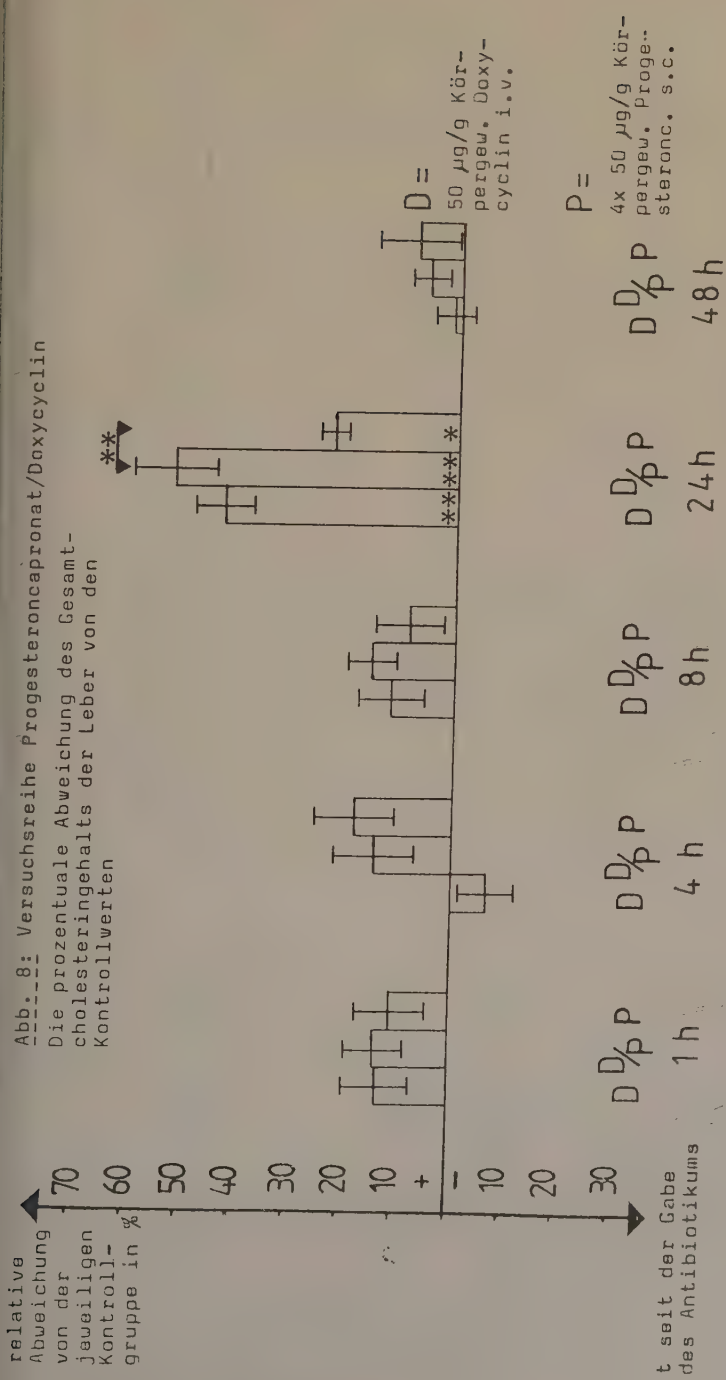
.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

-----● = 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

————■ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c. und 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

Abb. 8: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
 Die prozentuale Abweichung des Gesamtcholesteringehalts der Leber von den Kontrollwerten



$\bar{x}$: 2,32 $\frac{mg}{g}$	$\bar{x}$: 2,13 $\frac{mg}{g}$	$\bar{x}$: 2,40 $\frac{mg}{g}$	$\bar{x}$: 2,33 $\frac{mg}{g}$	$\bar{x}$: 2,13 $\frac{mg}{g}$
$s_{\bar{x}}$: 0,09 $\frac{mg}{g}$	$s_{\bar{x}}$: 0,09 $\frac{mg}{g}$	$s_{\bar{x}}$: 0,08 $\frac{mg}{g}$	$s_{\bar{x}}$: 0,06 $\frac{mg}{g}$	$s_{\bar{x}}$: 0,08 $\frac{mg}{g}$

$\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$ der jeweiligen Kontrollgruppe (in $\frac{mg}{g}$ Leber)

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

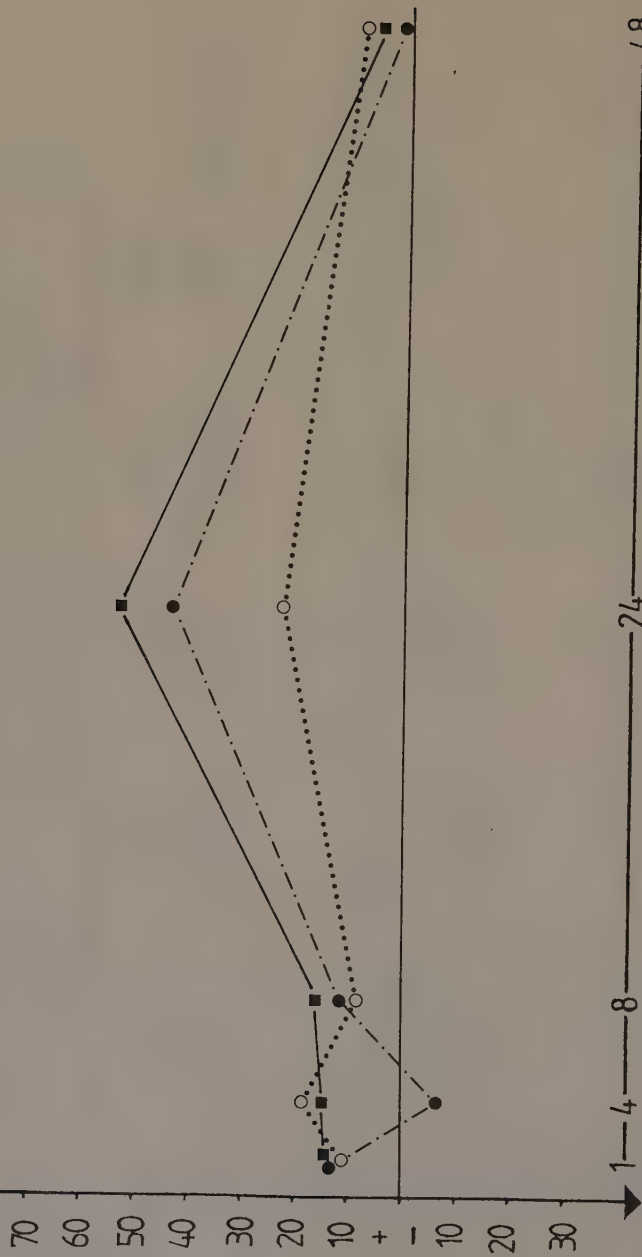
$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 8a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung des Gesamtcholesteringehalts der Leber
von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

---● = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

—■ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c. und 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

5. Gesamtcholesterinkonzentration im Serum (Abb. 9, 9a, 10, 10a)

a) Progesteroncapronat allein:

Während der gesamten Beobachtungszeit schwankte der Gesamtcholesterinspiegel der allein mit Progesteroncapronat behandelten Tiergruppe geringfügig und statistisch nicht signifikant um die Kontrollwerte.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Zu allen Zeitpunkten war der Cholesterinspiegel bei der Tetracyclingruppe nicht signifikant erniedrigt.

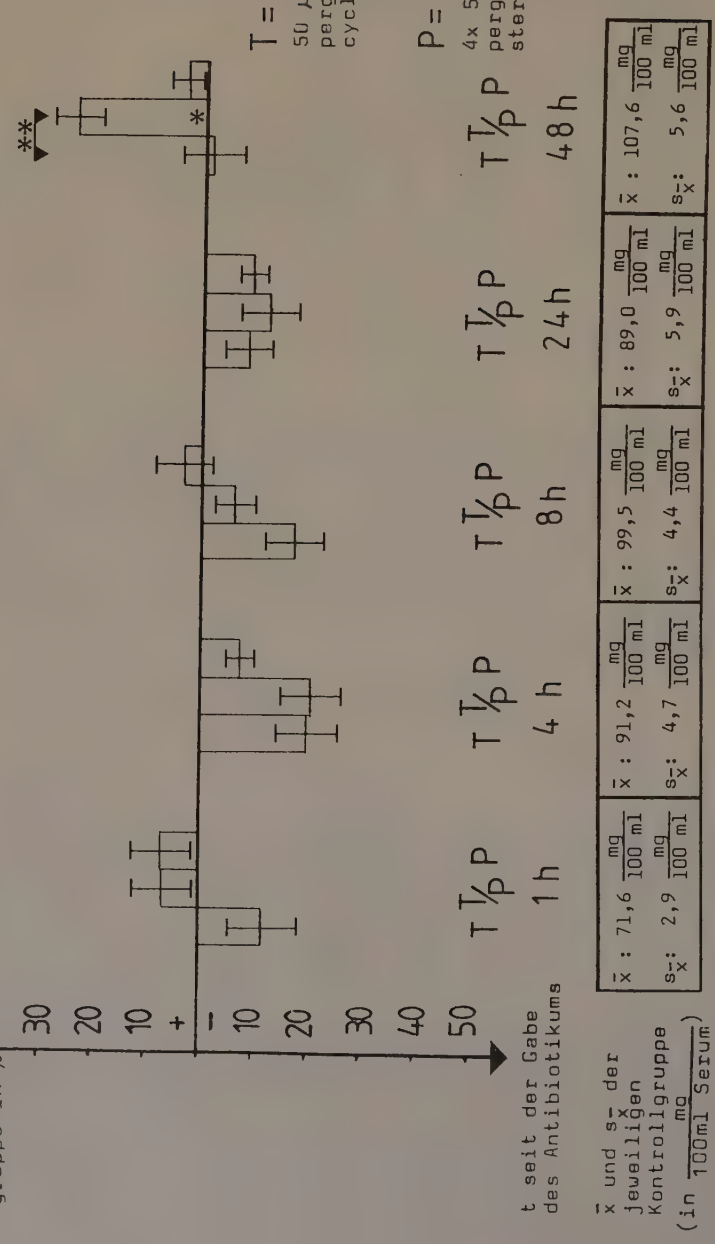
Die Werte für die mit Tetracyclin/Progesteroncapronat behandelten Tiere lagen nach 4 h, 8 h und 24 h unter der Norm, wobei die größte Senkung nach 4 h mit ca. - 20% auftrat. Nach 48 h lagen die Spiegel signifikant um 24% über denen der Kontrollgruppe und hochsignifikant über denen der Tetracyclingruppe.

c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Der Gesamtcholesterinspiegel im Serum zeigte nach der Doxycyclinbehandlung mit und ohne Progesteroncapronatvorbehandlung ganz ähnliche Veränderungen. Nach 1 h fand sich für beide Gruppen eine hochsignifikante bzw. signifikante Erhöhung um 30% bzw. 24% gegenüber den Kontrollen, der nach 4 h ein Absinken von 29% bzw. 18% unter die Norm folgte. Die 29%ige Abnahme der Doxycyclin/Progesteroncapronatgruppe war hochsignifikant gegenüber der Nullgruppe; die Abweichung gegenüber der Progesteroncapronatgruppe von - 22% war signifikant.

Für alle anderen Zeiten fanden sich in beiden Gruppen Werte, die nur unerheblich von den Kontrollen abwichen.

Abb. 9: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
 Die prozentuale Abweichung der Gesamtcholesterinkonzentration im Serum
 von den Kontrollwerten



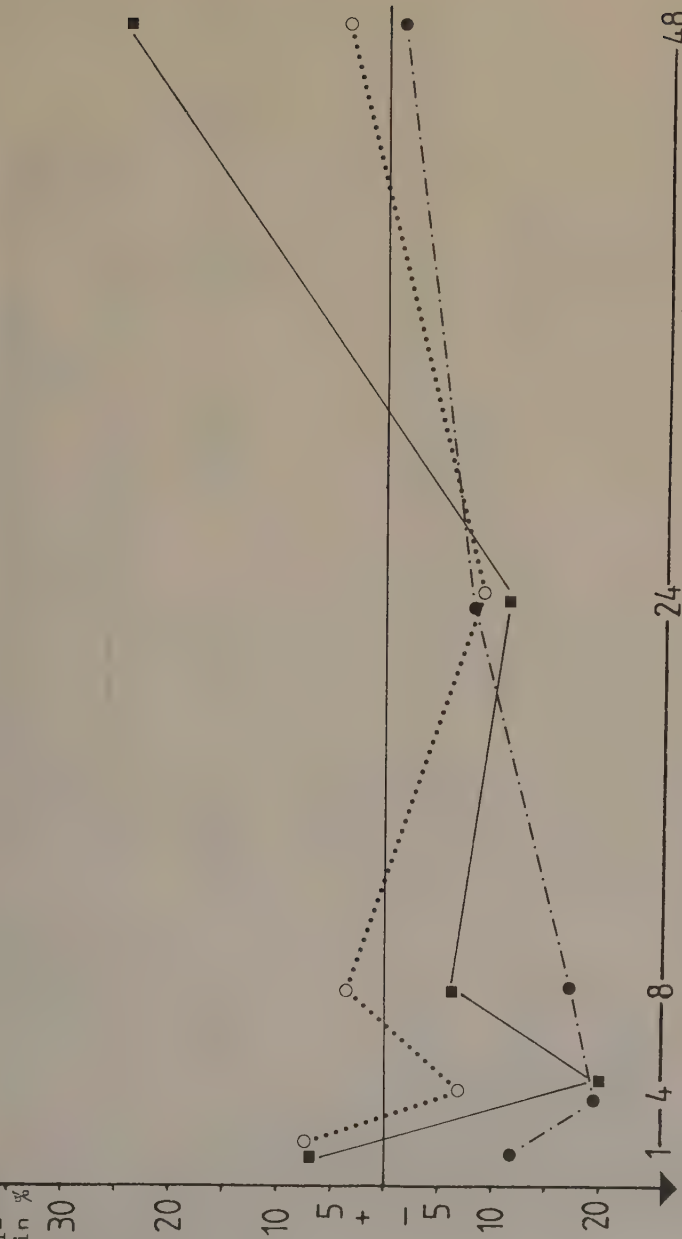
* = bezeichnet Wert ist von Kontroll- für $\alpha = 5\%$

** = gruppenwert signifikant verschieden für $\alpha = 1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 9a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin

Die prozentuale Abweichung der Gesamtcholesterinkonzentration im Serum
von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



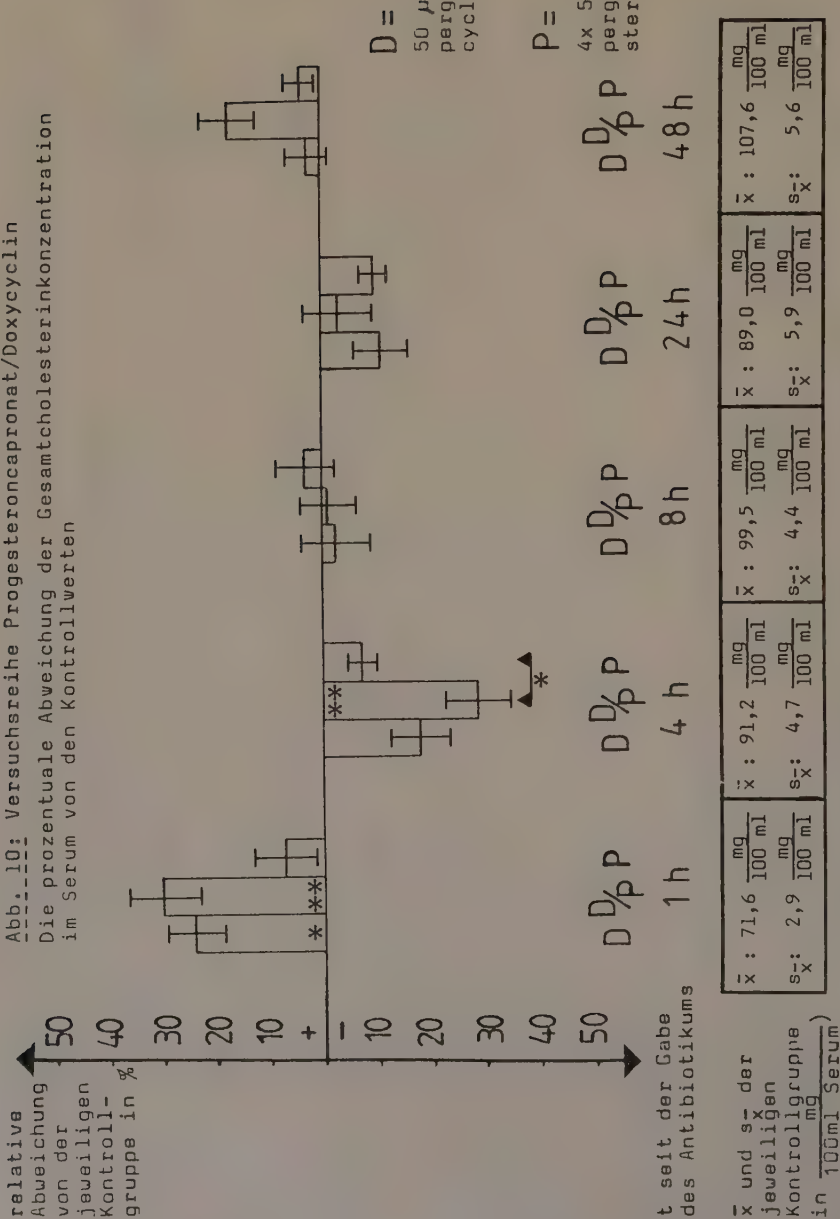
.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

-----● = 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

————■ = 4x 50 µg/g Kg. Progesteron. s.c. und 50 µg/g Kg. Tetracyclin i.v.

t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

Abb. 10: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung der Gesamtcholesterinkonzentration
im Serum von den Kontrollwerten



* = bezeichnete Wert ist von Kontrollgruppenwert verschieden
** = bezeichnete Wert ist von Kontrollgruppenwert verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

*Δ = bezeichnete Werte sind für $\alpha = 5\%$
**Δ = bezeichnete Werte sind für $\alpha = 1\%$

relative

Abweichung

von der

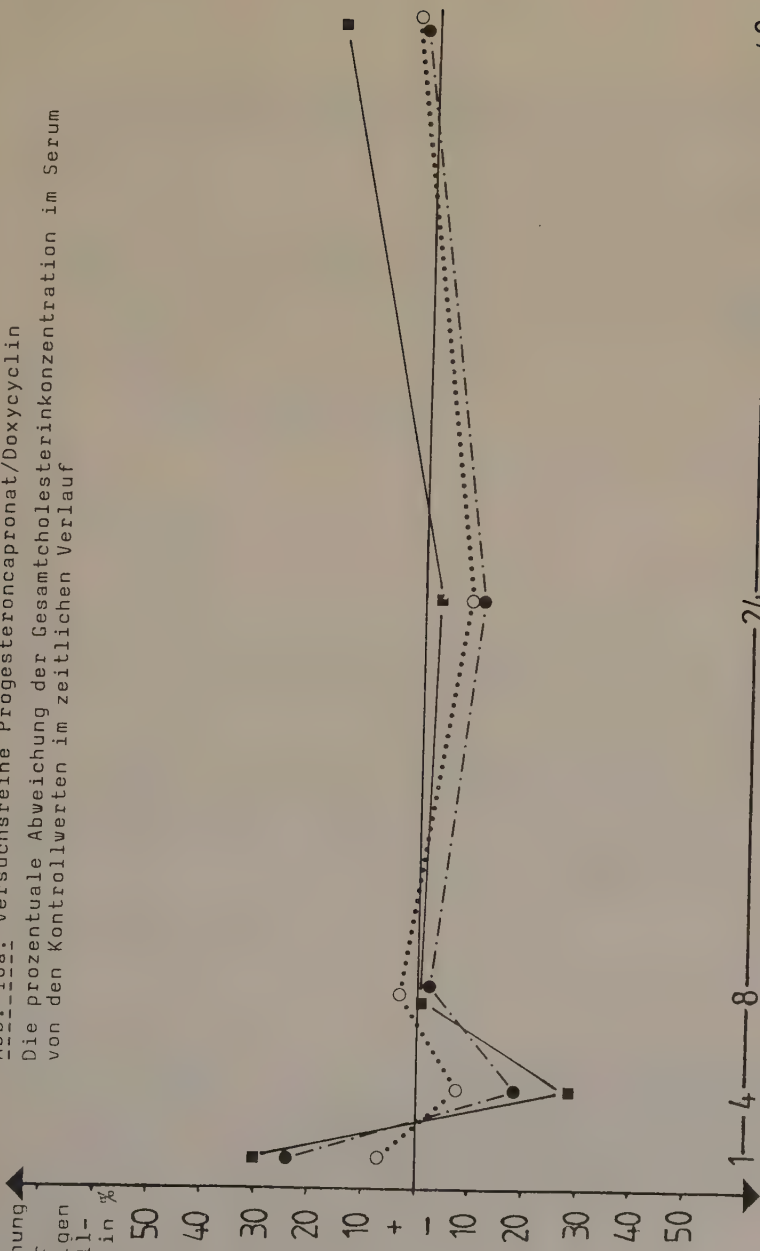
jeweiligen

Kontroll-

gruppe in %

Abb. 10a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin

Die prozentuale Abweichung der Gesamtcholesterinkonzentration im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

---● = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

—■ = 4x 50 µg/g Kg. Progesteron s.c. und 50 µg/g Kg. Doxycyclin i.v.

6. Konzentration an unverestertem Cholesterin im Serum
(Abb. 11, 11a, 12, 12a)

a) Progesteroncapronat allein:

Das unveresterte Cholesterin im Serum nahm in der nur mit Progesteroncapronat behandelten Gruppe ab der 1. Stunde im Vergleich zu den Kontrollen ständig zu, erreichte nach 24 h mit + 42% ein Maximum und fiel nach 48 h wieder etwas, jedoch nicht ganz auf Kontrollgruppenniveau ab. Wegen der großen Streuung ergaben sich jedoch zu keiner Zeit signifikante Unterschiede.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Nichtsignifikante Erhöhungen des Serumspiegels an unverestertem Cholesterin gegenüber den Kontrollwerten fanden sich auch in der Tetracyclingruppe.

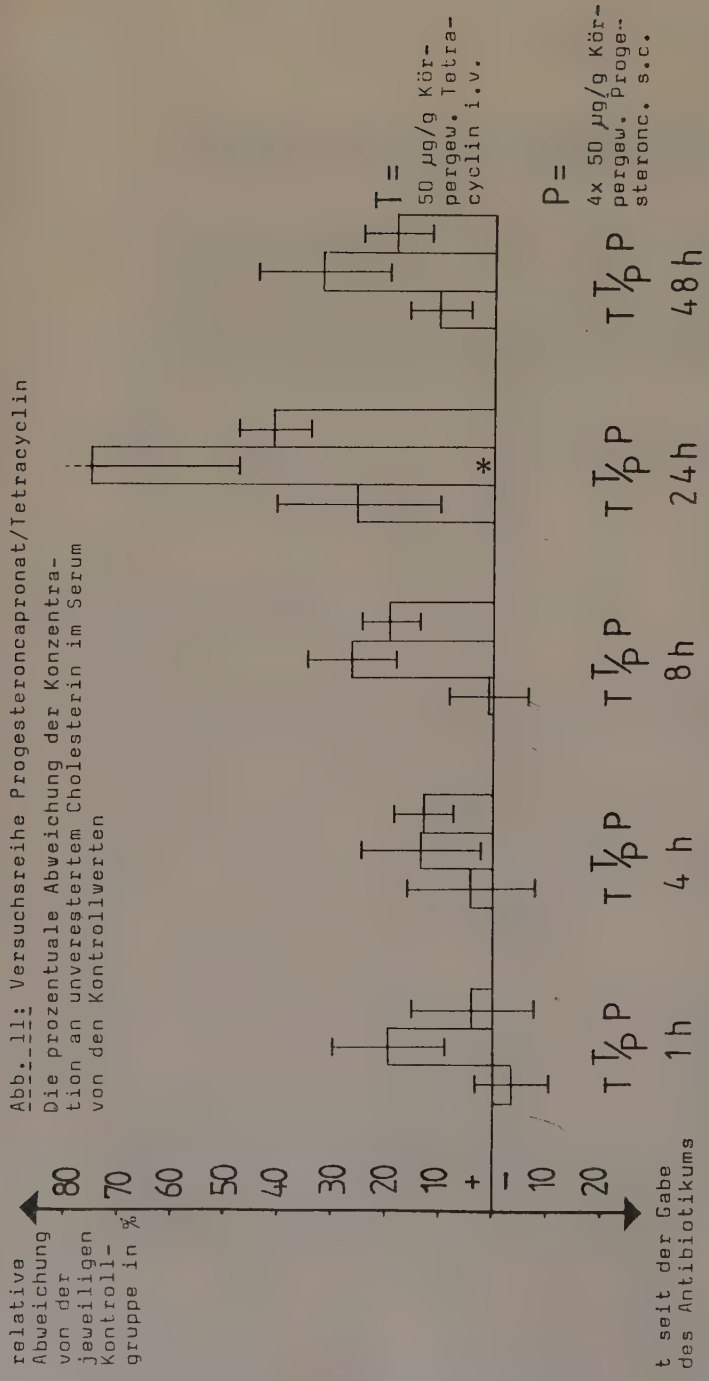
In der mit Progesteroncapronat und mit Tetracyclin behandelten Gruppe lagen die Werte immer höher als in der nur mit Progesteroncapronat behandelten Gruppe. Die größte Erhöhung fand sich mit + 76% gegenüber der Nullgruppe nach 24 h. Diese Zunahme war signifikant.

c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Nach 8 h, 24 h und auch nach 48 h war der Serumspiegel an unverestertem Cholesterin bei den nur mit Doxycyclin behandelten Tieren erhöht. Die Erhöhung betrug 34%, 49% und 40% gegenüber den Kontrolltieren. Die Zunahme um 49% nach 24 h war signifikant.

Unter Progesteroncapronatvorbehandlung war diese Zunahme nach 8 h noch ausgeprägter (+ 58%), nach 24 h etwa gleich und nach 48 h mit + 15% weniger deutlich als bei alleiniger Doxycyclingabe. Entsprechend war der Anstieg nach 8 h und 24 h hochsignifikant bzw. signifikant gegenüber der Nullgruppe, der 8 h-Wert war zusätzlich signifikant gegenüber der mit Progesteroncapronat behandelten Gruppe.

Abb. 11: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung der Konzentration an unverestertem Cholesterin im Serum von den Kontrollwerten



$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in 100ml Serum)	1h	4h	8h	24h	48h
$\bar{x}$: 35,3 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 23,3 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 27,3 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 14,4 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 45,6 $\frac{mg}{100 ml}$	
s_x : 2,4 $\frac{mg}{100 ml}$	s_x : 1,5 $\frac{mg}{100 ml}$	s_x : 1,9 $\frac{mg}{100 ml}$	s_x : 1,5 $\frac{mg}{100 ml}$	s_x : 3,7 $\frac{mg}{100 ml}$	

[*] = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe für
[**] = gruppenwert signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

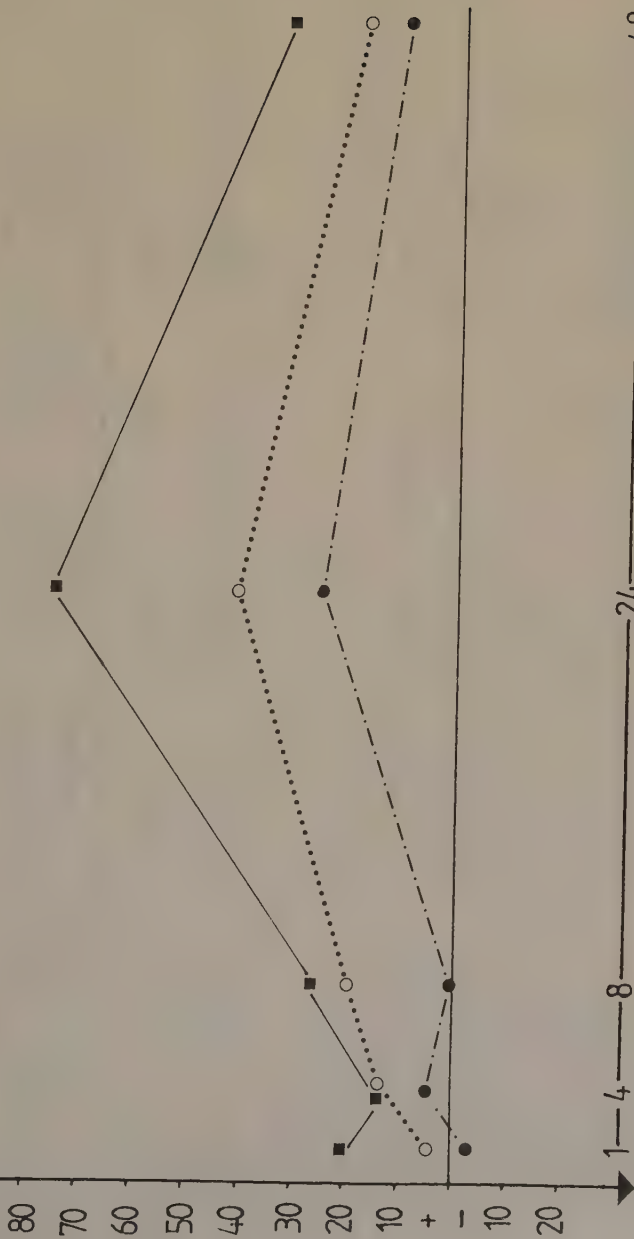
[*] = bezeichnete Werte sind für
[**] = signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 11a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin

Die prozentuale Abweichung der Konzentration an unverestertem Cholesterin im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

---● = 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

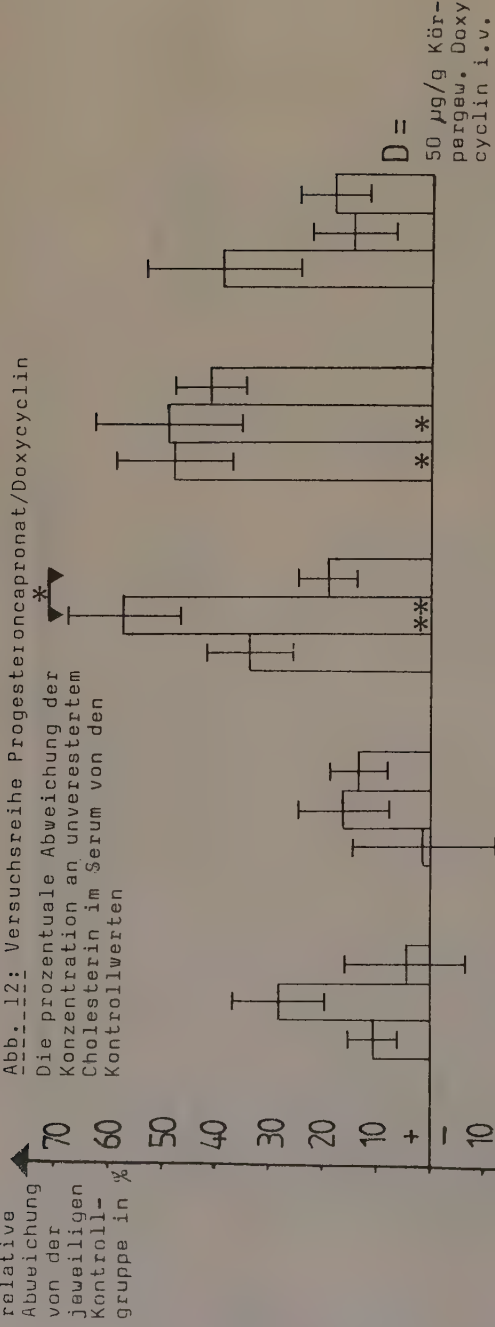
—■ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteron s.c. und 50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.

t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

48

Abb. 12: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin

Die prozentuale Abweichung der Konzentration an unverestertem Cholesterin im Serum von den Kontrollwerten



D = 50 µg/g Körpergew., Doxycyclin i.v.
P = 4x 50 µg/g Körpergew., Progesteron, s.c.

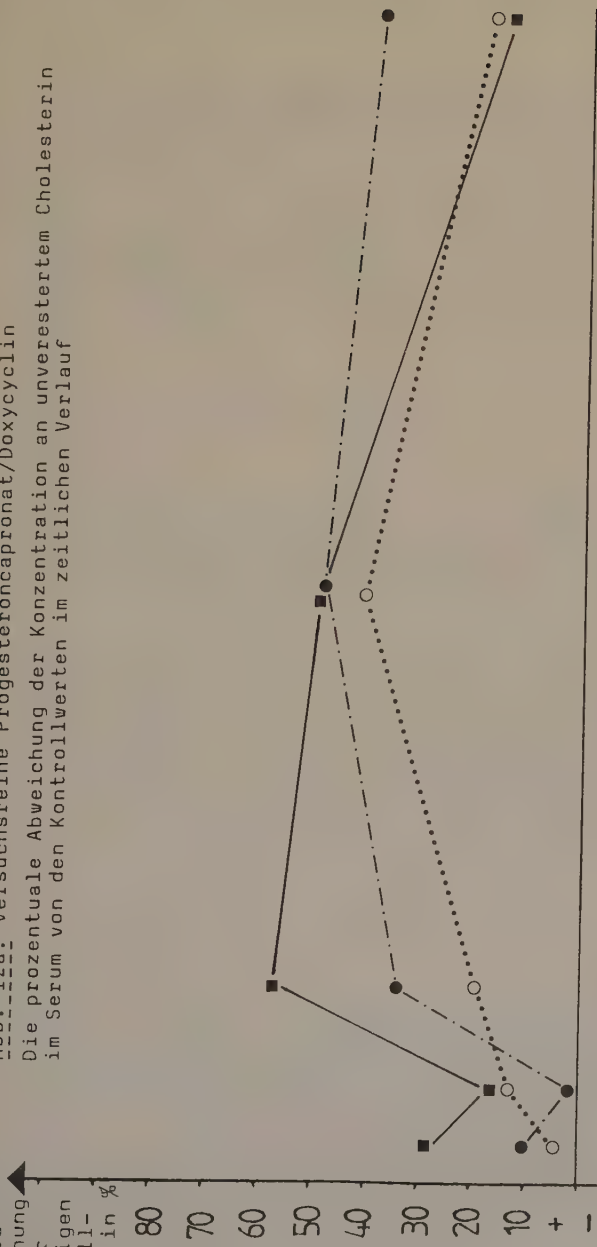
$\bar{x}$: 35,3 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 23,3 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 27,3 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 14,4 $\frac{mg}{100 ml}$	$\bar{x}$: 45,6 $\frac{mg}{100 ml}$
$s_{\bar{x}}$: 2,4 $\frac{mg}{100 ml}$	$s_{\bar{x}}$: 1,5 $\frac{mg}{100 ml}$	$s_{\bar{x}}$: 1,9 $\frac{mg}{100 ml}$	$s_{\bar{x}}$: 1,5 $\frac{mg}{100 ml}$	$s_{\bar{x}}$: 3,7 $\frac{mg}{100 ml}$

* = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden
** = Gruppenwert signifikant verschieden
* = bezeichnete Werte sind für $\alpha = 5\%$ signifikant verschieden
** = für $\alpha = 1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 12a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin

Die prozentuale Abweichung der Konzentration an unverestertem Cholesterin im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



1—4—8

24

48

.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

.....● = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

.....■ = 4x 50 µg/g Kg. Progesteronc. s.c. und 50 µg/g Kg. Doxycyclin i.v.

t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

7. Konzentration an verestertem Cholesterin im Serum
(Abb. 13, 13a, 14, 14a)

a) Progesteroncapronat allein:

Nach 4 h, 8 h und 24 h trat bei der Progesteroncapronatgruppe eine Verminderung der Serumkonzentration an verestertem Cholesterin auf. Sie war aber nicht signifikant.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Bereits nach 1 h sank das veresterte Cholesterin im Serum in der Tetracyclingruppe um 20% gegenüber der Kontrollgruppe ab, nach 4 h wurde eine signifikante Abnahme um 28% gefunden, von da an stiegen die Werte langsam wieder zur Norm an.

Auch unter der kombinierten Behandlung mit Tetracyclin + Progesteroncapronat wurden die Kontrollwerte zwischen 1 h und 24 h ständig unterschritten, die stärksten Abnahmen (jeweils hochsignifikant) fanden sich nach 4 h und 24 h. Nach 48 h war der Serumspiegel deutlich, jedoch nicht signifikant um 26% erhöht.

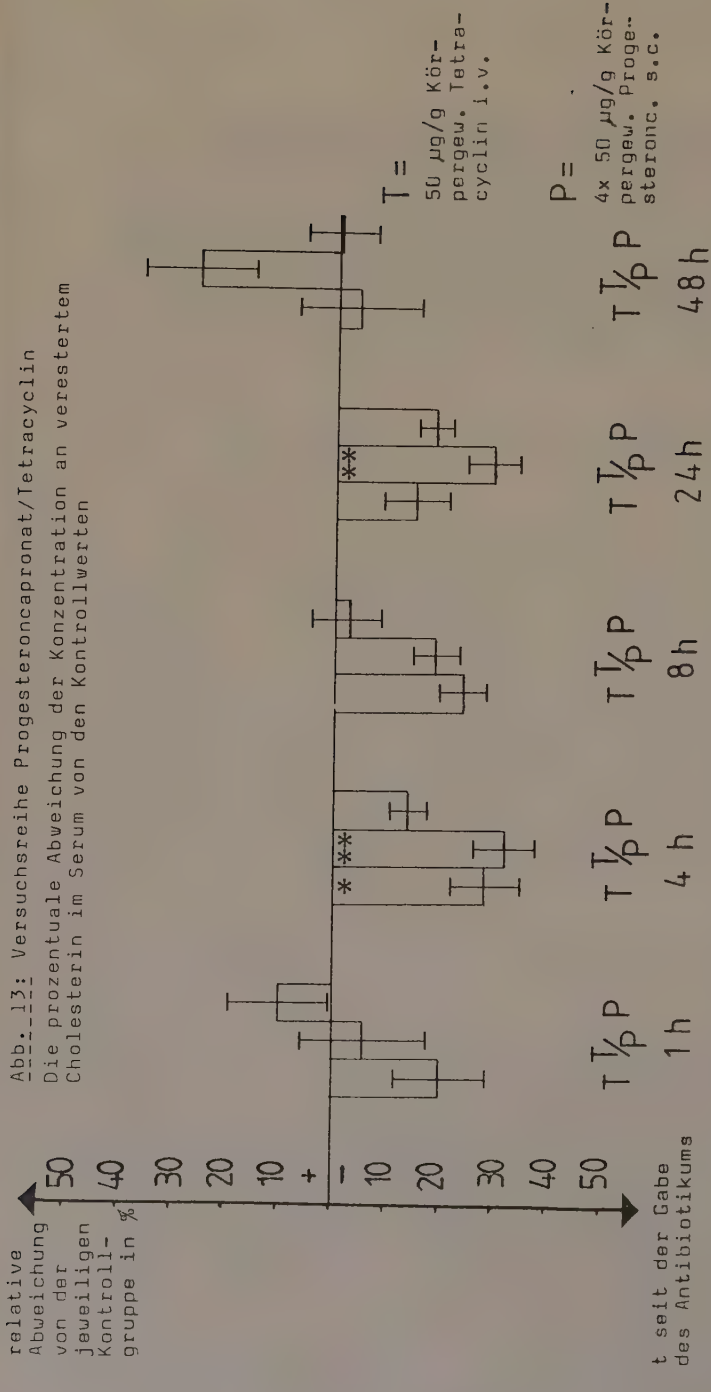
c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Der Serumspiegel der Doxycyclingruppe war nach 1 h signifikant auf 138% des Kontrollwertes erhöht. Nach 4 h war der Wert signifikant auf 75% des Kontrollwertes abgesunken, um für die gesamte weitere Beobachtungszeit um 16% bis 21% gegenüber den Kontrollwerten erniedrigt zu bleiben.

Die mit der Kombination Doxycyclin/Gestagen behandelte Gruppe hatte nach 1 h ebenfalls einen erhöhten Serumspie-

gel an verestertem Cholesterin (+ 28%). Nach 4 h war ebenfalls ein hochsignifikantes Absinken auf 55% des Kontrollwertes festzustellen. Die Erniedrigung war auch gegenüber der Progesteroncapronatgruppe (86% der Kontrolle) hochsignifikant. Im weiteren Verlauf blieb der Wert nach 8 h und 24 h noch unter der Norm und war nach 48 h signifikant um 28% erhöht.

Abb. 13: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung der Konzentration an verestertem Cholesterin im Serum von den Kontrollwerten



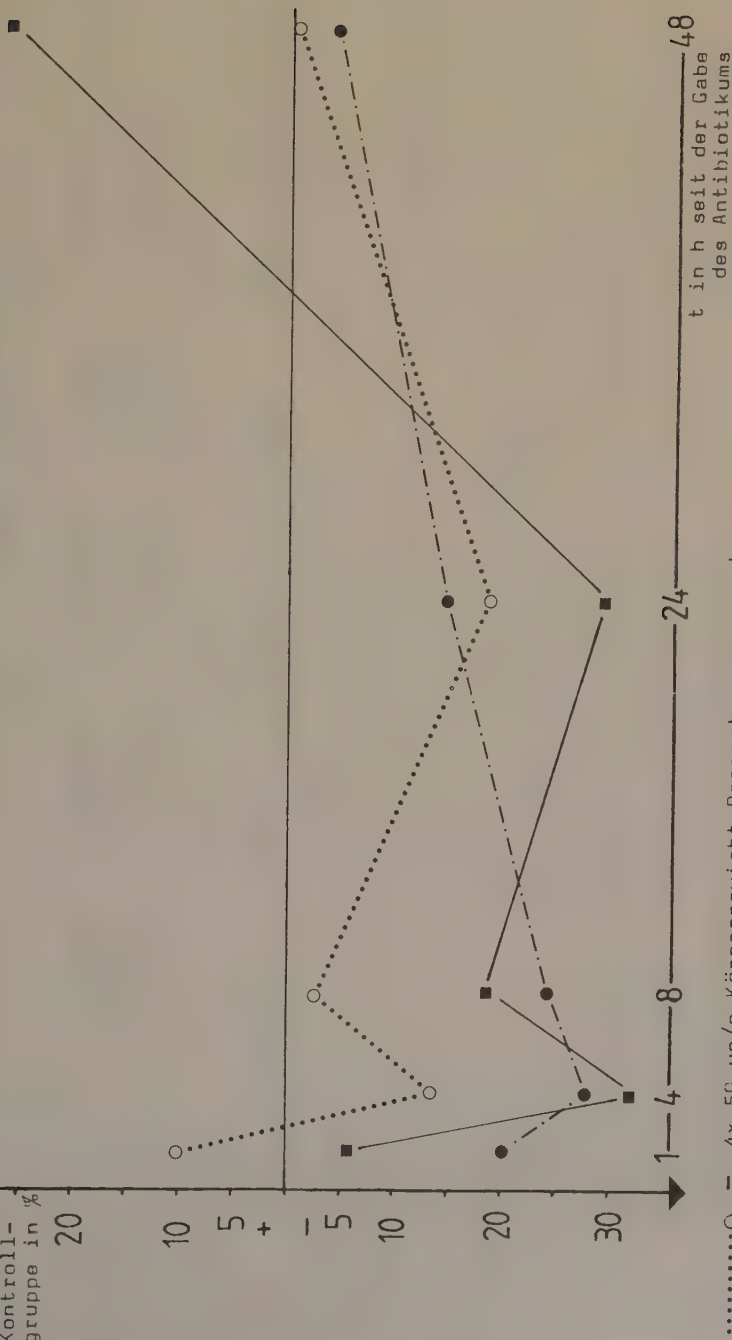
$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in 100ml Serum)	1h	4h	8h	24h	48h
$\bar{x}$	36,3	67,9	72,2	74,6	58,0
s_x	2,6	4,9	3,9	5,6	5,9

* = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden für $\alpha=5\%$

** = bezeichnet Wert ist von Kontrollgruppe verschieden für $\alpha=1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

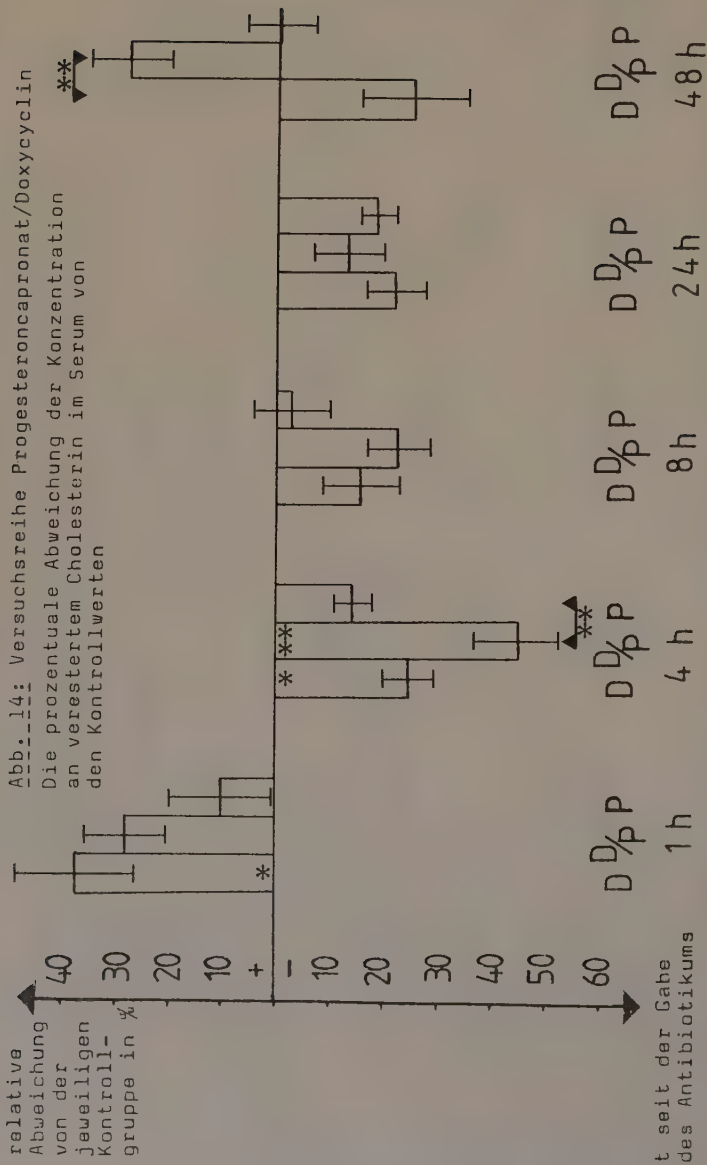
Abb. 13a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die prozentuale Abweichung der Konzentration an verestertem Cholesterin im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.
50 µg/g Körpergewicht Tetracyclin i.v.
4x 50 µg/g Kg. Progesteron. s.c. und 50 µg/g Kg. Tetracyclin i.v.

Abb. 14: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung der Konzentration
an verestertem Cholesterin im Serum von
den Kontrollwerten



D =
50 µg/g Kör-
pergew. Doxy-
cyclin i.v.

P =
4x 50 µg/g Kör-
pergew. Proge-
steronc. s.c.

$\bar{x}$ und s_x der jeweiligen Kontrollgruppe (in $\frac{\text{mg}}{100\text{ml Serum}}$)	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h
$\bar{x}$	36,3	67,9	12,2	74,6	58,0
s_x	2,6	4,9	3,9	5,6	5,9

* = bezeichnet Wert ist von Kontroll-
gruppenwert signifikant verschieden
** =

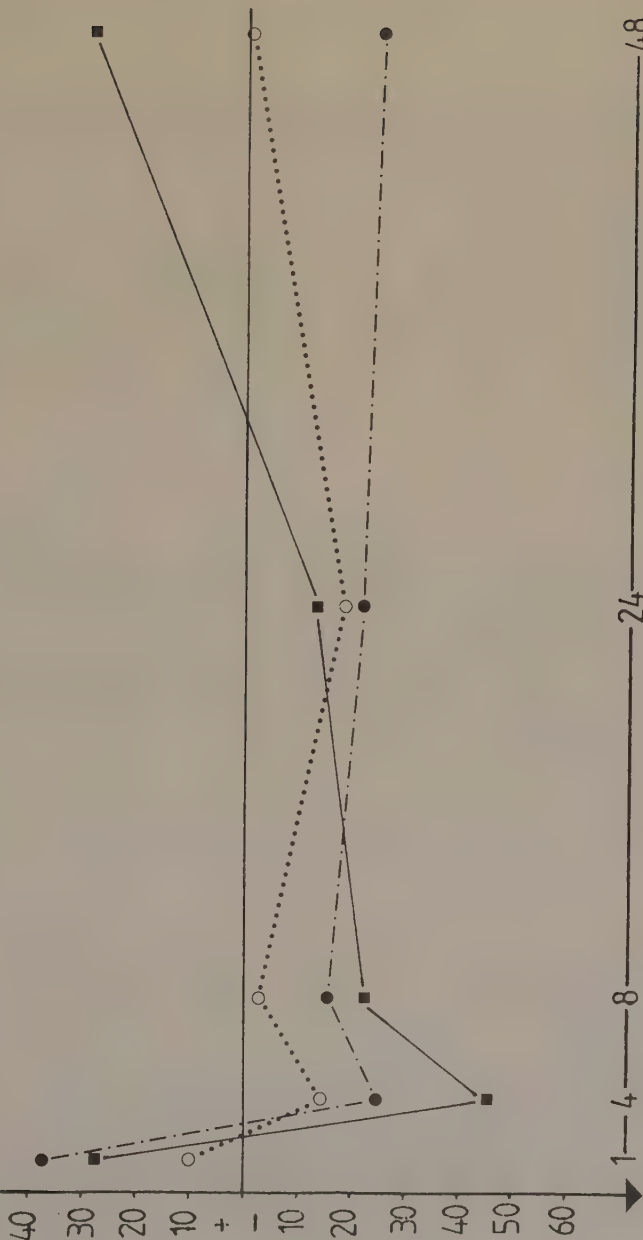
$\alpha=5\%$
 $\alpha=1\%$

* = bezeichnete Werte sind
signifikant verschieden
** =

$\alpha=5\%$
 $\alpha=1\%$

relative
Abweichung
von der
jeweiligen
Kontroll-
gruppe in %

Abb. 14a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die prozentuale Abweichung der Konzentration an verestertem Chole-
sterin im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



1—4—8—24—48
t in h seit der Gabe
des Antibiotikums

.....○ = 4x 50 µg/g Körpergewicht Progesteroncapronat s.c.

---● = 50 µg/g Körpergewicht Doxycyclin i.v.

—■ = 4x 50 µg/g Kg. Progesteron. s.c. und 50 µg/g Kg. Doxycyclin i.v.

8. Der prozentuale Anteil der Cholesterinester am Gesamtcholesterin im Serum (Abb. 15, 15a, 16, 16a)

a) Progesteroncapronat allein:

Unter alleiniger Progesteroncapronatbehandlung war beim Serumcholesterin der Esteranteil - abgesehen vom 1 h-Wert - während der gesamten Beobachtungsdauer geringfügig und nicht signifikant erniedrigt.

b) Tetracyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Während der gesamten Beobachtungszeit lag der Esteranteil am Serumcholesterin bei der Tetracyclingruppe geringfügig und nicht signifikant unter den Kontrollwerten.

Bei den mit Tetracyclin und Progesteroncapronat behandelten Tieren war der Esteranteil am Serumcholesterin nach 8 h und 24 h gegenüber der Kontrolle hochsignifikant bzw. signifikant erniedrigt.

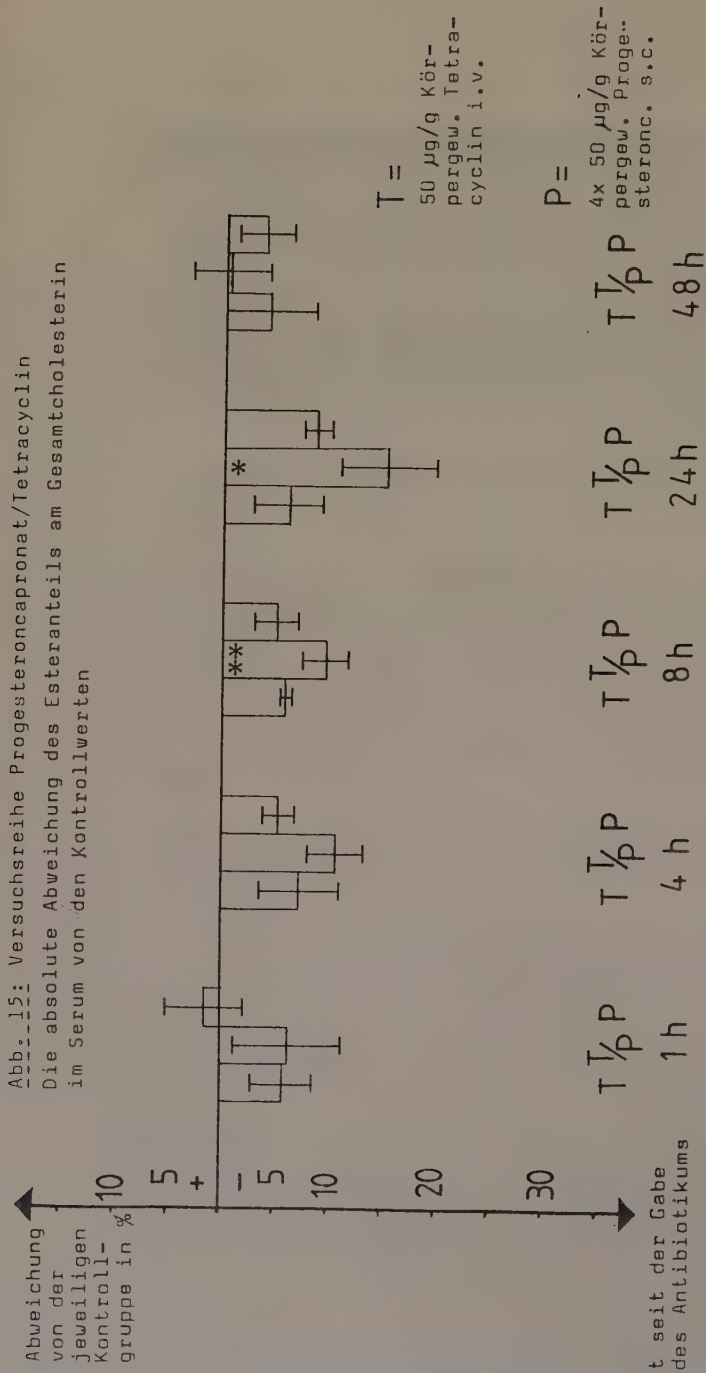
c) Doxycyclin ohne und mit Progesteroncapronatvorbehandlung:

Unter ausschließlicher Doxycyclinbehandlung sank der prozentuale Esteranteil am Serumcholesterin ab der 4. Stunde zunehmend unter den für die Kontrollgruppe ermittelten Anteil. Nach 48 h war der Esteranteil auf 39% - bei einem Kontrollwert von 55% - gesunken. Jedoch nur die etwas geringfügigeren, nach 8 h und 24 h erreichten negativen Abweichungen waren signifikant bzw. hochsignifikant.

Unter Gabe von Doxycyclin und Progesteroncapronat sank der Esteranteil am Serumcholesterin nach 4 h um 18% hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe und signifikant

gegenüber der Progesteroncapronat- und Doxycyclingruppe ab. Der Esteranteil glich sich langsam wieder den Kontrollwerten an, war aber nach 8 h immer noch hochsignifikant niedriger als in der Kontroll- und Progesteroncapronatgruppe. Auch nach 24 h blieb der Kontrollwert noch signifikant unterschritten. Nach 48 h war das Verhältnis ähnlich wie in der Kontrollgruppe und damit hochsignifikant von dem zu diesem Zeitpunkt sehr kleinen Esteranteil der Doxycyclingruppe verschieden.

Abb. 15: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin
Die absolute Abweichung des Esteranteils am Gesamtcholesterin
im Serum von den Kontrollwerten



[*] = bezeichnet Wert ist von Kontroll- für
[**] = gruppenwert signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

[*] = bezeichnet Werte sind
[**] = signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

Abb. 15a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Tetracyclin

Die absolute Abweichung des Esteranteils am Gesamtcholesterin im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf

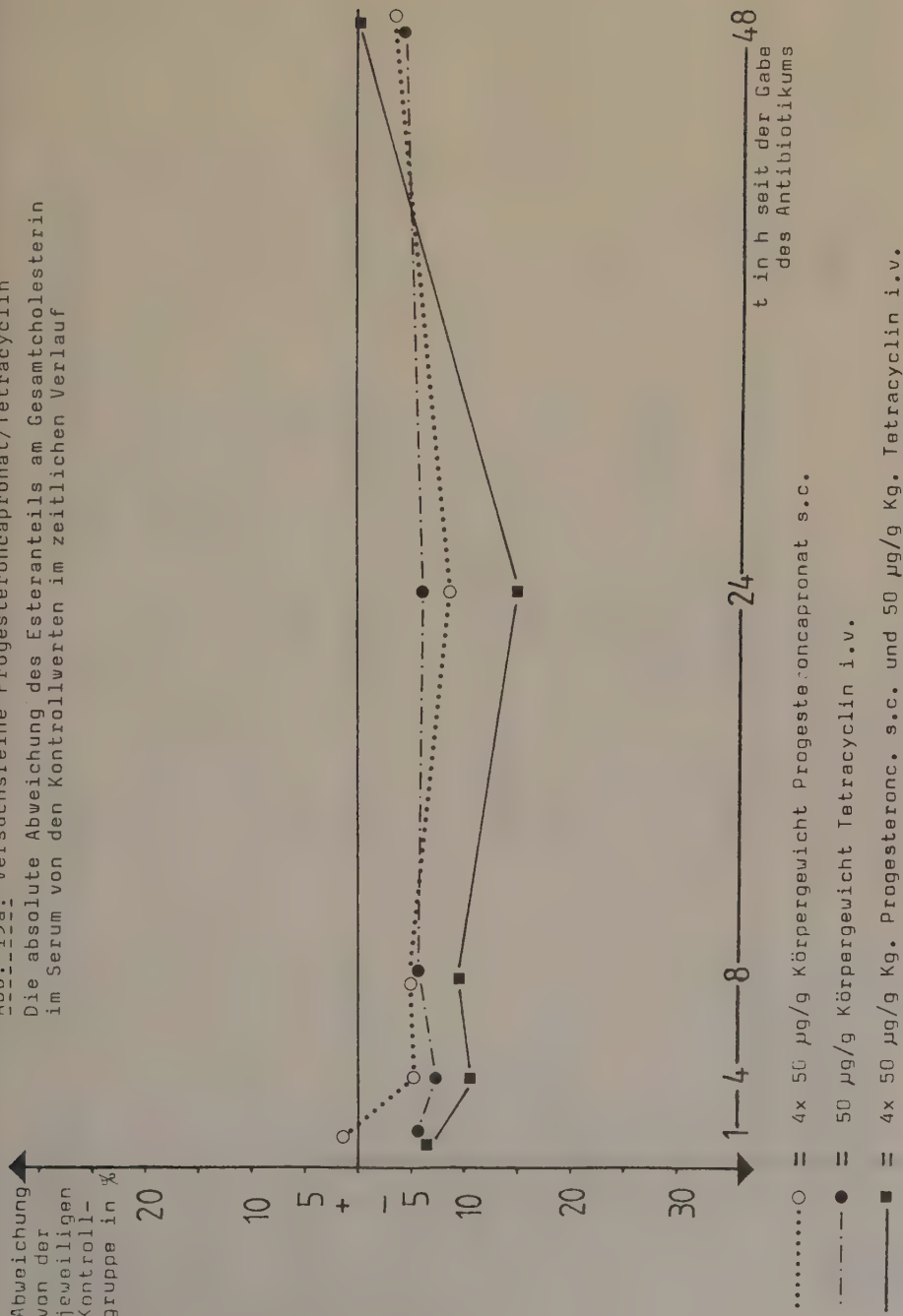
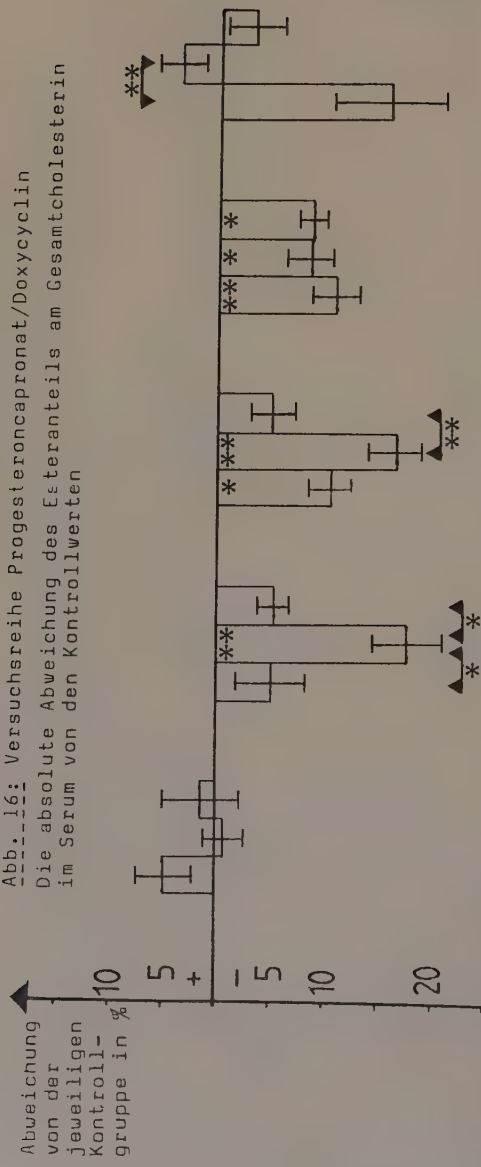


Abb. 16: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die absolute Abweichung des Esteranteils am Gesamtcholesterin
im Serum von den Kontrollwerten



$\bar{x}$: 50,6 % $s_{\bar{x}}$: 2,9 %	$\bar{x}$: 73,9 % $s_{\bar{x}}$: 2,1 %	$\bar{x}$: 72,5 % $s_{\bar{x}}$: 1,8 %	$\bar{x}$: 83,5 % $s_{\bar{x}}$: 1,7 %	$\bar{x}$: 55,0 % $s_{\bar{x}}$: 4,1 %
---	---	---	---	---

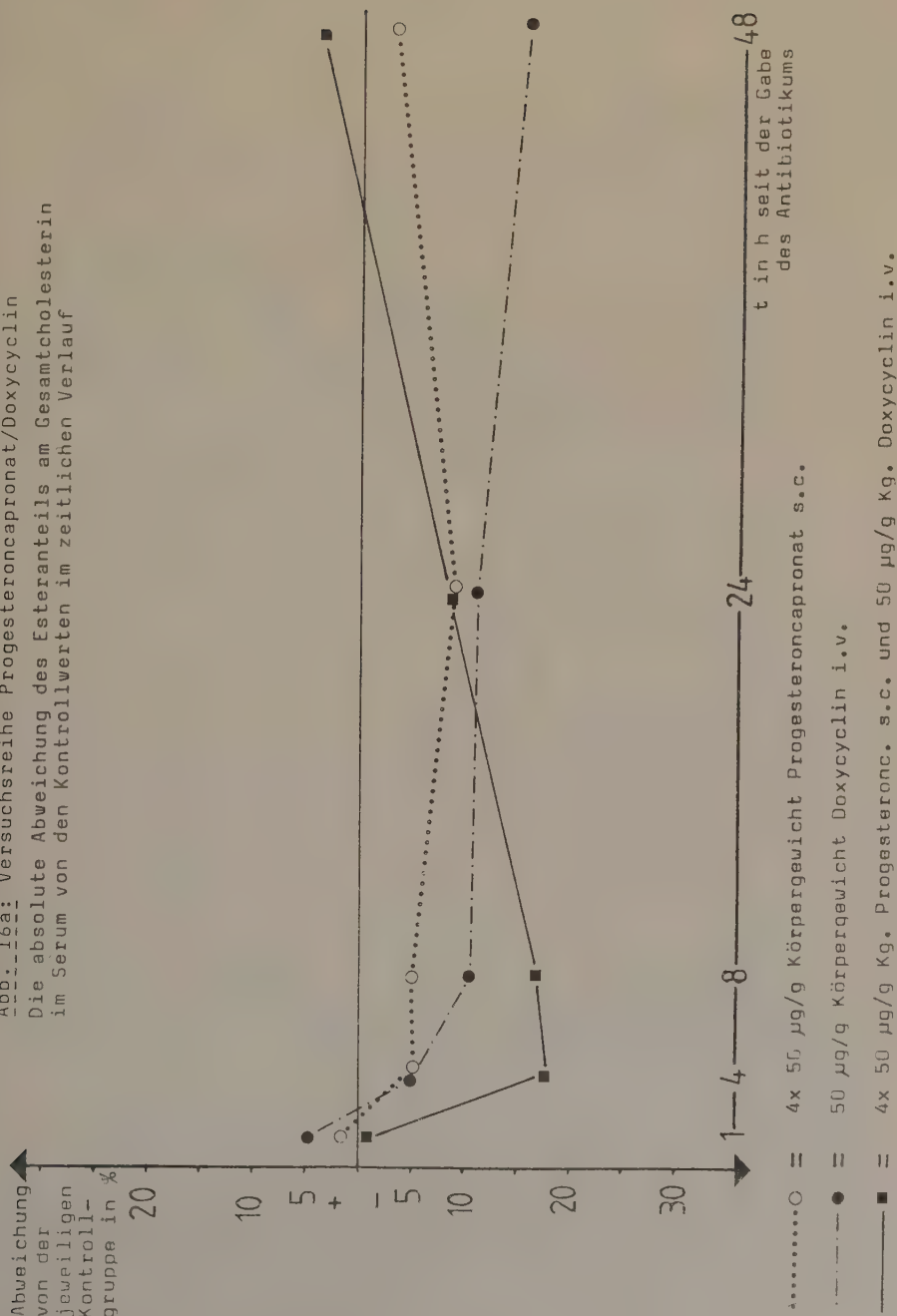
* = bezeichnete Wert ist von Kontrollgruppe verschieden
** = bezeichnete Wert ist von Kontrollgruppe verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

* = bezeichnete Werte sind signifikant verschieden
** = bezeichnete Werte sind signifikant verschieden

$\alpha = 5\%$
 $\alpha = 1\%$

Abb. 16a: Versuchsreihe Progesteroncapronat/Doxycyclin
Die absolute Abweichung des Esteranteils am Gesamtcholesterin
im Serum von den Kontrollwerten im zeitlichen Verlauf



IV. Diskussion

1. Relatives Lebergewicht

Verschiedene Autoren (14, 52, 68, 89) erwähnen bei der Beschreibung der Tetracyclinschädigung am Menschen u.a. beträchtlich erhöhte Lebergewichte. Auch in zwei tierexperimentellen Arbeiten (78, 91) wurde auf diesen Effekt hingewiesen, wobei er in einer Arbeit (78) spekulativ durch Hyperämie und Lipidakkumulation erklärt wird.

In der vorliegenden Arbeit konnte in Übereinstimmung mit einer weiteren (7) eine signifikante Wirkung der beiden verwendeten Tetracycline auf das relative Lebergewicht nicht beobachtet werden. Es fand sich für beide Derivate nach einer geringen initialen Verminderung des relativen Lebergewichts nur eine sehr geringe Erhöhung, und zwar sowohl nach alleiniger Gabe als auch in Kombination mit Progesteroncapronat. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß alle erwähnten Arbeiten untereinander aufgrund der unterschiedlichen Versuchsbedingungen schwer vergleichbar sind und somit die Resultate nicht notwendigerweise im echten Widerspruch zueinander stehen müssen.

Progesteroncapronat führte in der verwendeten Dosis ebenfalls nur zu einer nicht signifikanten Zunahme des relativen Lebergewichts. Wie Vorversuche zu dieser Arbeit gezeigt haben, tritt sie deutlicher erst nach höheren Progesteroncapronatdosen auf. Auf die durch die Tetracycline verursachten Veränderungen des relativen Lebergewichts hatte Progesteroncapronat keinen signifikanten Einfluß.

2. Triglyceridgehalt von Leber und Serum

Der Einfluß der Tetracycline auf den Triglyceridgehalt der Leber ist in einer Vielzahl von Arbeiten sehr gut doku-

mentiert (4, 6, 7, 21, 49, 53, u.a.). In Übereinstimmung mit Böcker et al. (4) war eine beträchtliche und z.T. signifikante Erhöhung des Lebertriglyceridgehalts 4 h, 8 h und 24 h nach Tetracyclingabe zu beobachten. Für Doxycyclin war dieser Effekt bei weitem nicht so ausgeprägt und nicht signifikant.

Es gibt verschiedene Vorstellungen und Möglichkeiten bezüglich des Pathomechanismus der tetracyclinverursachten Fettleber. Als mögliche Ursachen kommen in Betracht (66):

1. Vermehrter Zufluß freier Fettsäuren zur Leber oder aber ihre gesteigerte Neusynthese durch die Leber, jeweils mit anschließender Veresterung
2. gesteigerte Veresterungsrate bei normalem Fettsäureangebot
3. verminderter oxydativer Abbau der Fettsäuren
4. verminderte Ausschleusung von Triglyceriden aus der Leber
5. eine Kombination dieser Prozesse.

Einige Untersuchungen sprechen besonders für die dritte und vierte Möglichkeit. Ito (37) fand eine Erniedrigung der Aktivität der Fettsäureoxydase im Leberhomogenisat durch Chlortetracyclin. Entsprechendes hatten auch Brody et al. (9) gefunden, ebenso wie eine in-vitro-Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung, die von Loomis (57) und Du Buy und Showacre (18) bestätigt wurde. So scheint es naheliegend, in der Hemmung der oxydativen Phosphorylierung - über die Kausalkette: Verminderung des ATP und daraus u.a. resultierend Hemmung der energieabhängigen Vorgänge Fettsäureabbau und Lipoproteinsynthese (66) - die Ursache der Tetracyclin-Fettleber zu suchen. Über einen derartigen ATP-Abfall sollen auch andere hepatotoxische Stoffe (z.B. Äthionin) eine Steatose bewirken (66). Im Falle der Tetracycline konnte jedoch in vivo ein Einfluß auf die ATP-Konzentration der Leber, die oxydative Phosphorylierung und den Fettsäureabbau nicht gefunden werden (8, 15, 54, 66).

Es wurde demgegenüber jedoch festgestellt, daß unter Tetracyclineinfluß die Sekretion von neu aus Fettsäuren synthetisierten (8, 61) Triglyceriden aus der Leber vermindert ist (6, 7, 36, 66). Mit diesem Phänomen vergesellschaftet ist ein Absinken der Sekretion der VLDL-Lipoproteine (6, 66), was möglicherweise auf eine (aufgrund der auch in der eukariontischen Zelle gestörten Proteinbiosynthese) verminderte Synthese der Lipoproteine und speziell des Apoproteinanteils zurückzuführen ist (6, 15, 66) oder aber auf eine Komplexbildung und Präzipitierung des Tetracyclin mit dem neu entstandenen Lipoprotein bereits in der Zelle vor dem Transport durch das glatte Endoplasmatische Retikulum (35).

Inwieweit dieser aufgezeigte Mechanismus allein zur Erklärung der tetracyclininduzierten Fettleber ausreicht, ist noch offen.

D. und S. Mukherjee (61), die ebenfalls eine verminderte Ausschleusung der Triglyceride aus der Leber gefunden hatten, gaben zusätzlich eine verstärkte Neusynthese von Triglyceriden im Leberhomogenisat an. Letzteres ließ sich durch vorherige Adrenalektomie der Tiere aufheben, was eine Beteiligung der Nebenniere nahelegt.

Die Triglyceridakkumulation in der Leber soll nach der bestfundierten Ansicht (6, 7, 8, 36, 66), wie bereits erwähnt, auf verminderte Lipidsekretion durch die Leber zurückzuführen sein, verursacht durch verringerte VLDL-Ausschleusung. Dafür soll evtl. eine gebremste Lipoprotein- oder Apoproteinsynthese verantwortlich sein (6, 15, 66).

Unter der Annahme, daß die Ursache der Wirkung zeitlich vorausgeht bzw. höchstens parallel läuft und ihr proportional ist, hätte bei der vorliegenden Arbeit ein Absinken des Serum-Triglyceridspiegels v.a. 1 h, 4 h und 8 h nach Tetracyclingabe beobachtet werden müssen.

Dies war jedoch so nicht der Fall. Wohl waren die Serumspiegel zu den angegebenen Zeiten unter der Norm, aber nicht signifikant. Andererseits aber fand sich für die Doxycyclinbehandlung, bei der sich die relativ geringste Triglyceridanreicherung in der Leber ergeben hatte, eine vorübergehende starke Abnahme der Serumtriglyceride. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit vergleichbaren Arbeiten (4, 49), die ebenfalls keinen eindeutigen Effekt der Tetracycline auf die Triglyceride im Serum zeigen konnten.

Die o.a. Hypothese wird hierdurch jedoch nicht widerlegt, da in den vorliegenden Versuchen der Serumtriglyceridspiegel nicht unwesentlich durch die Nahrungsfette der ad-libitum ernährten Tiere modifiziert werden konnte.

Progesteroncapronat kam in unseren Versuchen kaum eine steatotische Eigenwirkung zu. Die Progesteroncapronatvorbehandlung vermochte jedoch die durch Doxycyclin verursachte Steatose zu verstärken. In geringem Maße trifft dies auch für Tetracyclin zu.

Die Serumspiegel der Triglyceride waren nach Progesteroncapronatbehandlung weitgehend unauffällig. Die v.a. nach kombinierter Gabe von Tetracyclin und Progesteroncapronat beobachtete beträchtliche Erhöhung der Triglyceride im Serum nach 24 h stellt möglicherweise das Korrelat zu dem zu diesem Zeitpunkt bereits wieder sinkenden und später normalisierten Lebertriglyceridgehalt dar.

3. Cholesteringehalt von Leber und Serum

Der Einfluß der Tetracycline auf den Cholesteringehalt von Serum und Leber ist insgesamt recht wenig untersucht. Bei der Beschreibung von Fällen unter Tetracyclintherapie zu Tode gekommener Schwangerer konnte Kunelis (46) keine

deutliche Beeinflussung des Lebercholesteringehaltes finden. Estler und Böcker (21) konnten jedoch an Mäusen nach Gabe von Rolitetetracyclin eine Erniedrigung des Cholesteringehalts der Leber feststellen. Einige andere tierexperimentelle Arbeiten (6, 7, 37) konnten eine Erhöhung der Cholesterinester nach Tetracyclin- und Chlortetracyclingabe nachweisen, das unveresterte Cholesterin war dabei relativ wenig beeinflusst.

In der vorliegenden Arbeit wurde nur der Gesamtcholesteringehalt der Leber bestimmt. Er war unter Tetracyclin und Doxycyclin nahezu immer, besonders aber nach 24 h erhöht. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Angaben von Böcker et al. (4), die nach Gabe dieser beiden Tetracycline ganz ähnliche Beobachtungen machen konnten.

Die Frage nach Pathomechanismus und Ursache der gefundenen Cholesterinanreicherung kann hier mangels vergleichbarer Literatur nur spekulativ und ansatzweise beantwortet werden und auch nur für den tetracyclinvermittelten Anteil am beschriebenen Geschehen:

- Kremer et al. (44) stellten eine positive Korrelation zwischen Triglycerid- und Cholesteringehalt der menschlichen Leber fest. Danach soll der Cholesteringehalt mit steigender Triglyceridablagerung - gleichsam eigengesetzlich - zunehmen; potentielle Ursachen werden nicht angegeben. So könnte also der in dieser Studie erhöhte Cholesteringehalt möglicherweise auf diese grundsätzliche Verknüpfung mit dem erhöht gefundenen Triglyceridgehalt der Leber zurückzuführen sein. Zwei Punkte sprechen gegen diese - pathophysiologisch ohnehin nicht weitreichende - Hypothese: Erstens handelt es sich bei der hier gefundenen Erhöhung der Lebertriglyceride um maximal 50% um eine histologisch geringgradige Leberverfettung, für die Kremer den o.g. Effekt noch nicht fin-

- den konnte. Zweitens war in der vorliegenden Arbeit das Auftreten der Triglycerid- und der Cholesterinakkumulation zeitlich nicht genau korreliert.
- Einen besseren Erklärungsansatz bietet die unter Tetracyclineinfluß als vermindert angenommene VLDL-Sekretion (6, 66), auf die ja die Triglyceridakkumulation in der Leber zurückgeführt wird. Da auch unverestertes Cholesterin und Cholesterinester über die VLDL ausgeschleust werden (56), wäre - die Stimmigkeit der obigen Hypothese vorausgesetzt - eine Cholesterinanreicherung in der Leber sowie ein Absinken des Serumcholesterin - bei Abwesenheit kompensatorischer Mechanismen - die Folge. In ungefährer Übereinstimmung mit (4) konnte in der Tat (nach initialer Erhöhung) v.a. nach 4 h für alle mit einem Tetracyclinderivat behandelten Gruppen mit und ohne Progesteroncapronatvorbehandlung ein Absinken der Gesamtcholesterin-Serumspiegel um ca. 20% - 30% vermerkt werden, was jedoch nur in einem Fall (hoch-)signifikant war. [Dieses Absinken der Serumspiegel konnte möglicherweise für das Cholesterin u.a. deswegen besser beobachtet werden als für die Triglyceride, da das angebotene Futter äußerst cholesterinarm ist und somit die Nahrungsaufnahme als Störfaktor weniger in Erscheinung tritt als für die Triglyceride.] Eine Hypocholesterinämie ist übrigens auch von Schultz et al. (68) am Menschen nach Tetracyclingabe beobachtet worden. So scheint es denkbar, daß das erhöhte Lebergesamtcholesterin (z.T.) aus einer verminderten Ausschleusung von Cholesterin ins Serum via VLDL resultiert. Allerdings spricht gegen die Hypothese, daß eine Verminderung der VLDL-Ausschleusung sowohl für die Triglyceridakkumulation als auch für die Cholesterinakkumulation in der Leber verantwortlich ist, neben der ungenügenden zeitlichen Korrelation dieser beiden Effekte noch die Be-

obachtung, daß Doxycyclin - im Gegensatz zum Tetracyclin - nur wenig Einfluß auf die Lebertriglyceride nimmt, während das Lebercholesterin stark erhöht ist. Dieser Einwand wird jedoch teilweise wieder durch die gute Korrelation der Konzentrationen an Triglyceriden und Cholesterin in den Lebern der behandelten Einzeltiere entkräftet.

Das Absinken des Serumcholesterin nach 4 h scheint in der vorliegenden Arbeit - ähnlich wie auch in (4) - ausschließlich auf Kosten der Cholesterinester zu gehen, während das unveresterte Cholesterin im Serum leicht erhöht ist, was eine verminderte Ausschleusung allein der Cholesterinester aus der Leber suggeriert. Dieser Befund paßt zu den Ergebnissen der oben genannten Arbeiten (6, 7, 37), die eine Vermehrung des veresterten Cholesterin in der Leber bei relativer Konstanz des unveresterten Cholesterin nachweisen konnten.

Unwahrscheinlich ist allerdings, daß durch die postulierte Verminderung der VLDL-Sekretion nur der Esteranteil des Cholesterin berührt wird. Daher ist eher anzunehmen, daß die Tetracycline neben ihrer steatotischen Wirkung auf die Leber noch die Veresterung des Cholesterin stören. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß nach 8 h und 24 h bei bereits wieder in der Norm befindlichen Gesamtcholesterinspiegeln i.S. die Relation Cholesterinester i.S. / unverestertes Cholesterin i.S. weiterhin deutlich zuungunsten der Ester verschoben bleibt:

- Eine (allerdings hypothetische) Abnahme der Aktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) im Serum würde hierfür eine hinreichende Erklärung bieten. Dieses Enzym, das von der Leber gebildet und ins Blut abgegeben wird, katalysiert die Veresterungsreaktion des freien Cholesterin im Serum (56). Eine Verminderung der Serumaktivität der LCAT als Folge einer Beeinflussung der

LCAT-Synthese über die eingangs dargestellte spezifische Fähigkeit der Tetracycline zur Interferenz mit der Proteinbiosynthese ist vorstellbar, da der LCAT-Blutspiegel von der Fähigkeit der Leber zur Proteinbiosynthese abhängig ist (56). Ob allerdings eine Reduzierung der LCAT-Synthese zu einer messbaren Beeinflussung der Aktivität im Serum innerhalb des Beobachtungszeitraums überhaupt in der Lage ist, hängt vom Turnover der LCAT und von ihrer Plasmahalbwertszeit ab. Darüber scheint nichts bekannt zu sein und somit muß offen bleiben, ob der geschilderte Mechanismus als Ursache der beobachteten Veränderungen in Betracht kommen kann.

- Auch folgende Hypothese bietet sich zur Erklärung an: Das Substrat des Enzyms LCAT ist das in der HDL-Lipoproteinfraktion transportierte freie Cholesterin (56, 69). Nach (56) soll das Apolipoprotein A II der HDL verantwortlich sein für Bindung und Aktivierung der LCAT, nach (69) soll diese Aufgabe möglicherweise dem Apo-A I und dem Apo-D zukommen. Gleichwie, ein Fehlen des entsprechenden Apoproteins ginge mit der Inaktivität der LCAT und einer resultierenden Verminderung des veresterten Cholesterin und einem Anstieg des unveresterten Cholesterin einher. Wie erwähnt, wird eine Hemmung der Apolipoproteinsynthese als mögliche letzte Ursache der steatotischen Wirkung der Tetracycline diskutiert (6, 15, 66). Dieser Mechanismus könnte über die verringerte Synthese des zur Aktivierung von LCAT nötigen Apoproteins auch die Veränderungen der beiden Cholesterinklassen im Serum erklären.
- Möglicherweise ist eine Kombination der oben dargestellten Mechanismen ursächlich, wobei evtl. zu verschiedenen Zeitpunkten ein anderer im Vordergrund steht.

Progesteroncapronat verursachte ebenfalls eine hochsignifikante Erhöhung des Cholesteringehalts der Leber, ohne jedoch den Serumcholesteringehalt signifikant zu senken. Es scheint somit einen anderen Wirkungsmechanismus zu besitzen als die Tetracycline.

Die stärkste Steigerung des Lebercholesteringehalts, die teilweise sogar gegenüber den mit den Einzelsubstanzen behandelten Gruppen mit bereits erhöhten Cholesteringehalten hochsignifikant war, ergab sich für die Kombinationsbehandlungen mit Progesteroncapronat und Tetracyclin bzw. Doxycyclin. Die Fähigkeit der Einzelsubstanzen, das Lebercholesterin zu steigern, scheint sich somit bei der kombinierten Gabe additiv zu verhalten.

Entsprechendes gilt auch für die durch Progesteroncapronat hervorgerufenen Veränderungen in der Relation von verestertem Cholesterin und unverestertem Cholesterin im Serum: Progesteroncapronat alleine bewirkte eine Senkung des Esteranteils und rief in Kombination mit den Tetracyclinen zusätzlich zu deren Eigenwirkung ein signifikantes weiteres Absinken des Esteranteils hervor. Die Pathomechanismen dieser Effekte des Progesteroncapronat sind unklar.

Zusammenfassend darf man aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit annehmen, daß die toxische Wirkung der Tetracycline auf den Fettstoffwechsel der Leber durch Progesteroncapronatvorbehandlung gesteigert werden kann. Für andere hepatotoxische Effekte scheint dies nicht in gleichem Maße zu gelten. So fanden Böcker et al. (3) in einer parallelen Studie, daß Serum-GOT und Serum-GPT nach Progesteroncapronatvorbehandlung vor der Tetracyclingabe keine zusätzliche Schädigung anzeigten. So wird offenbar die durch Tetracyclin verursachte Membranschädigung durch Progesteron-

capronat in der verwendeten Dosis nicht verstärkt. In Übereinstimmung damit steht, daß in der Klinik selbst in schwersten Fällen tetracyclininduzierter Fettleber bei der schwangeren Frau oft nur mäßige Transaminasenerhöhungen zu beobachten waren (14, 46, 68, 85). So scheint gerade in diesen Fällen nicht unbedingt vom Ausmaß der Veränderung von GOT und GPT auf die Schwere des Lebergeschehens geschlossen werden zu dürfen, zumal Zellnekrosen zu diesem Krankheitsbild in der Regel nicht gehören.

V. Zusammenfassung

1. Progesteroncapronat

Progesteroncapronat scheint in der verwendeten Dosis ($4 \times 50 \mu\text{g/g}$) für sich alleine in der Lage zu sein, Einfluß auf Leber und Fettstoffhaushalt nehmen zu können.

Zwar waren nur wenige der erzielten Veränderungen signifikant, doch einige Parameter erwiesen sich während der gesamten Beobachtungsdauer gleichsinnig und im Ausmaß so gleichmäßig verändert, daß ein entsprechender Einfluß angenommen werden darf. Dies betrifft eine Erhöhung des relativen Lebergewichts, des Cholesteringehalts der Leber, der Konzentration an freiem Cholesterin im Serum sowie eine Erniedrigung des Esteranteils am Gesamtcholesterin im Serum.

2. Tetracyclin allein

Nach alleiniger Gabe von Tetracyclin ($50 \mu\text{g/g i.v.}$) konnte eine deutliche Zunahme des Triglyceridgehalts der Leber beobachtet werden. Ebenso fand sich eindeutig eine zeitlich davon etwas divergierende Erhöhung des Lebercholesteringehalts, die möglicherweise mit einem zeitlich vorher signifikant erniedrigten Spiegel an verestertem Cholesterin im Serum in Beziehung steht. Es kam zu einer zeitweiligen Erniedrigung der Relation von verestertem und unverestertem Cholesterin im Serum.

Alle Veränderungen waren offensichtlich reversibel.

3. Doxycyclin allein

Eine einmalige Gabe von Doxycyclin (50 µg/g Körpergewicht i.v.) vermochte den Triglyceridgehalt der Leber nur wenig zu erhöhen. Die Veränderungen im Cholesteringehalt der Leber waren dagegen meist stärker ausgeprägt als die durch Tetracyclin hervorgerufenen. Dasselbe gilt auch für die anderen unter Tetracyclineinfluß verändert gefundenen Parameter, wobei insbesondere der prozentuale Esteranteil am Serumcholesterin noch deutlicher vermindert war.

Damit scheint auch dem Doxycyclin eine hepatotoxische Wirkung zuzukommen. Es muß jedoch beachtet werden, daß die in der vorliegenden Arbeit verabreichte Dosis Doxycyclin zwar gewichtsmäßig der des Tetracyclin entspricht, daß aber aufgrund unterschiedlichen pharmakologischen Verhaltens Doxycyclin beim Menschen niedriger dosiert wird.

Die durch Doxycyclin hervorgerufenen Veränderungen waren ebenfalls reversibel.

4. Progesteron und Tetracycline

Die Vorbehandlung mit der o.g. Dosis Progesteroncapronat vermochte die bereits durch Tetracyclin bzw. durch Doxycyclin allein hervorgerufenen Veränderungen im Triglycerid- und Cholesterinstoffwechsel z.T. wesentlich zu steigern. Z.T. wurden die Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe erst durch die Progesteroncapronatvorbehandlung auf Signifikanz- oder Hochsignifikanzniveau gebracht.

Zu den Zeitpunkten, an denen bereits ein Tetracyclin-derivat allein relevante Effekte zeigte, konnten eine weitere Steigerung des Triglycerid- und des Cholesteringehalts der Leber, eine weitere Zunahme der Konzentration an freiem Cholesterin im Serum sowie eine noch deutlichere Abnahme

des prozentualen Esteranteils festgestellt werden. Auch die Erniedrigung der Cholesterinesterkonzentration war meist ausgeprägter.

Obwohl offensichtlich durch Progesteroncapronat der Einfluß der Tetracycline auf den Fetthaushalt im Sinne der Lebertoxizität zu steigern ist, kann aus den vorliegenden Ergebnissen allein eine (Mit-) Verantwortung der Gestagene für die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Tetracyclinempfindlichkeit und für die in der Schwangerschaft erhöhte Empfindlichkeit der Leber auf Tetracycline noch nicht abgeleitet werden. Hierzu sind weitere Untersuchungen, z.B. an Tieren, bei denen die Gestageneffekte blockiert sind, notwendig.

VI. Literaturverzeichnis

1. Albert, A. Avidity of the Tetracyclines for
Rees, C.W. the Cations of Metal.
Nature, 177 (1956), 433-434
2. Allen, E.S. Hepatic Toxicity of Tetracycline
Brown, W.E. in Pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol., 95 (1965),
12-18
3. Böcker, R. Unveröffentlichte Studie
Estler, C.-J.
4. Böcker, R. Comparative Evaluation of the Effects
Estler, C.-J. of Tetracycline and Doxycycline on
Maywald, M. Blood and Liver Lipids of Male and
Weber, D. Female Mice.
Arzneim. Forsch., 31 (II), 12 (1981),
2118-2120
5. Böcker, R. Comparative Evaluation of the Effect
Estler, C.-J. of Tetracycline, Rolitetraeycline
Müller, S. and Doxycycline on some Blood Para-
Pfandzelter, C. meters Related to Liver Function.
Spachmüller, B. Arzneimittel. Forsch., 32 (I), 3 (1982),
237-241
6. Breen, K.J. The Effect of Tetracycline on the
Schenker, S. Hepatic Secretion of Triglyceride.
Heimberg, M. Biochim. Biophys. Acta, 270 (1972),
74-80

7. Breen, K.J.
Schenker, S.
Heimberg, M. Fatty Liver Induced by Tetracycline
in the Rat.
Gastroenterology, 69 (1975),
714-723
8. Breen, K.
Schenker, S.
Heimberg, M. Effect of Tetracycline on the
Metabolism of [1-¹⁴] Oleate by
the Liver.
Biochem. Pharmacol., 28 (1979),
197-200
9. Brody, T.M.
Hurwitz, R.
Bain, J.A. Magnesium and the Effect of the
Tetracycline Antibiotics on Oxi-
dative Process in Mitochondria.
Antibiot. Chemother., 4 (1954),
864-870
10. Brown, C.B. Tetracycline and Renal Funktion.
Br. Med. J., 1971 II (1971), 428
11. Brunner, R. Tetracycline, Historie.
in: Die Antibiotica, Band I, Teil 2
Hrsg.: Brunner, R., Machek, G.,
Verlag Hans Carl, Nürnberg, 1962,
311-313
12. Cammarata, A.
Yau, S.J. Predictability of Correlations
between in vitro Tetracycline Po-
tencies and Substituent Indices.
J. Med. Chem., 13 (1970), 93-97
13. Coibon, C.
Laszlo, P. Binding of the Alkali Metal Cations
to Tetracycline.
Biochem. Pharmacol., 28 (1979),
1367-1372

14. Davis, J.S. Tetracycline Toxicity.
 Kaufman, R.H. Am. J. Obstet. Gynecol., 95 (1965),
 523-528

15. De Jonge, H.R. Toxicity of Tetracyclines in Rat-
 Small-Intestinal Epithelium and
 Liver.
 Biochem. Pharmacol., 22 (1973),
 2659-2677

16. Dessau, F.I. A Two - Year Study of the Toxicity
 Sullivan, W.J. of Chlortetracycline Hydrochloride
 in Rats.
 Toxicol. Appl. Pharmacol., 3 (1961),
 654-677

17. Dowling, H.F. Hepatic Reactions to Tetracycline.
 Lepper, M.H. JAMA, 188 (1964), 235-237

18. Du Buy, H.G. Selective Localisation of Tetra-
 Showacre, J.L. cycline in Mitochondria of Living
 Cells.
 Science, 133 (1961), 196-197

19. Dürckheimer, W. Tetracycline: Chemie, Biochemie und
 Struktur- Wirkungs-Beziehungen.
 Angew. Chem., 87 (1975), 751-764

20. Edwards, O.M. Azotaemia Aggravated by Tetracycline.
 Huskisson, E.C. Br. Med. J., 1970 I (1970), 26-27
 Taylor, R.T.

21. Estler, C.J. Role of Sex and Age in the Tetra-
 Böcker, R. cycline-Induced Hepatic Steatosis.
 Toxicol. Appl. Pharmacol., 54 (1980),
 508-513

22. Faloon, W.W. Nitrogen and Electrolyte Metabolism
Downs, J.J. and Hepatic Function and Histology
Duggan, K. in Patients receiving Tetracycline.
Prior, J.T. Am. J. Med. Sci., 233 (1957),
563-572
23. Faloon, W.W. Metabolic and Histologic Studies
Noll, J.W. in Patients with and without Liver
Collins, K. Disease receiving Chloramphenicol
and Oxytetracycline.
J. Lab. Clin. Med., 44 (1954), 75-90
24. Faloon, W.W. Nitrogen Metabolism and Liver Histo-
Noll, J.W. logy during Aureomycin Administra-
Prior, J.T. tion in Patients with Hepatic
Disease.
J. Lab. Clin. Med., 41 (1954),
596-607.
25. Farhat, S.M. Clinical Observation on Toxicity
Schelhart, D.L. of Tetracyclines in Man with Ex-
Musselman, M.M. perimental Studies in Animals.
Antibiot. Ann., 426 (1957/58),
426-430
26. Farhat, S.M. Clinical Toxicity of Antibiotics
Schelhart, D.L. correlated with Animal Studies.
Musselman, M.M. Arch. Surg., 76 (1958), 762-765
27. Fischer, H. Vergleichende tierexperimentelle
Untersuchungen zur subakuten He-
patotoxizität von Tetracyclinen.
Inaug. Diss. Med. Fak., Erlangen,
1980

28. Franklin, T.J. The Inhibition of Incorporation of
Leucine into Protein of Cell-Free
Systems from Rat Liver and Escheri-
chia coli by Chlortetracycline.
Biochem. J., 87 (1963), 449-453
29. Franklin, T.J. The Effect of Chlortetracycline
on the Transfer of Leucine and
'Transfer' Ribonucleic Acid to
Rat-Liver Ribosomes in vitro.
Biochem. J., 90 (1964), 624-628
30. Franklin, T.J. Uptake of Tetracycline by Membrane
Preparations from Escherichia coli.
Biochem. J., 123 (1971), 267-273
31. Gabuzda, G.J. Some Effects of Antibiotics on
Gocke, T.M. Nutrition in Man.
Jackson, G.G. Arch. Intern. Med., 101 (1958),
Grigsby, M.E. 476-513
Del Love, B.
Finland, M.
32. Gibian, H. Wirkungen der Gestagene auf den
Unger, R. Stoffwechsel.
in: Handbuch der experimentellen
Pharmakologie, XXII/1, Hrsg.:
Junkmann, K., Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1968),
352-449
33. Götz, H. Hepatotoxizität von Pyrrolidino-
methyltetracyclin bei gleichzei-
tiger Gabe von Äthinylöstradiol
bzw. Testosteronpropionat.
Inaug. Diss. Med. Fak., Erlangen,
(1980)

34. Gough, G.S. Additional Case of Fatal Liver
Searcy, R.L. Disease with Tetracycline Therapy.
N. Engl. J. Med., 270 (1964),
157-158
35. Gray, J.E. Effects of Tetracycline on Ultra-
Weaver, R.N. structure and Lipoprotein Secre-
Skinner, P. tion in the Rat Hepatocyte.
Mathews, J. Toxicol. Appl. Pharmacol., 30
Day, C.E. (1974), 317-331
Stern, K.
36. Hansen, C.H. Impaired Secretion of Triglycerides
Pearson, L.H. by the Liver; A Cause of Tetra-
Schenker, S. cycline Induced Fatty Liver.
Combes, B. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 128
(1968), 143-146
37. Ito, M. Mechanisms of the Fatty Liver
Produced by the Administration
of Antibiotics.
Nagoya J. Med. Sci., 25 (1962),
37-59
38. Junkmann, K. Über protrahiert wirksame Gesta-
gene.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol.,
223 (1954), 244-253
39. Junkmann, K. Long Acting Steroids in Repro-
duction.
Rec. Progr. Horm. Res., 13 (1957),
389-428

40. Junkmann, K. Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene.
Dtsch. Med. Wochenschr., 88 (1963), 629-638
41. Korkeila, J. Antianabolic Effect of Tetracyclines.
Lancet, 1971 I (1971); 144-149
42. Kramer, M. Sonstige Wirkungen von Gestagenen.
Damrosch, L. in: Handbuch der experimentellen
Klink, G. Pharmakologie, XXII/1; Hrsg.:
Junkmann, K., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1968), 450-679
43. Kraushaar, A. Tetracycline, Wirkungsmechanismus.
in: Die Antibiotika, Band I, Teil 2,
Hrsg.: Brunner, R., Machek, G., Verlag Hans Carl, Nürnberg (1962), 502-506
44. Kremer, G.J. Bestimmung des Fettgehalts in der
Köbling, F.K. Leber.
Lange, H.J. Dtsch. Med. Wochenschr., 94 (1969),
Victor, N. 163-169
45. Krück, F. Leber und Endokrinium.
in: Klinische Hepatologie, Hrsg.:
Kühn, H.A., Wernze, H., Thieme Verlag Stuttgart (1979), 8.33-8.39

46. Kunelis, C.T.
Peters, J.L.
Edmondson, H.A.
Fatty Liver of Pregnancy and Its Relationship to Tetracycline Therapy.
Am. J. Med., 38 (1965), 359-377
47. Kunin, C.M.
Rees, S.B.
Merrill, J.D.
Persistence of Antibiotics in Blood of Patients with Acute Renal Failure.
I. Tetracycline and Chlortetracycline.
J. Clin. Invest., 38 (1959), 1487-1497
48. Kuschinsky, G.
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
6. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973)
49. Lang, F.J.
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur subakuten Hepatotoxizität von Tetracyclinen.
Inaug. Diss. Med. Fak., Erlangen, (1980)
50. Langecker, H.
Resorption, Verteilung und Ausscheidung der Gestagene.
in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, XXII/1, Hrsg.: Junkmann, K., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1968), 264-351
51. Laskin, A.I.
Tetracyclines.
in: Antibiotics, Vol. I, Mechanism of Action, Hrsg.: Gottlieb, D., Shaw, P.D., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1967), 331-354

52. Lepper, M.H. Effect of Large Doses of Aureo-
Wolfe, C.K. mycin on Human Liver. ✓
Zimmerman, H.J. Arch. Intern. Med., 88 (1951),
Caldwell, E.R. 271-283
Spies, H.W.
Dowling, H.F.
53. Lepper, M.H. Effect of Large Doses of Aureo-
Zimmerman, H.J. mycin, Terramycin and Chloramphenicol on Livers of Mice and Dogs.
Caroll, G. Arch. Intern. Med., 88 (1951),
Caldwell, E.R. 284-295
Spies, H.W.
Wolfe, C.K.
Dowling, H.F.
54. Lewis, M. Studies on the Pathogenesis of
Schenker, S. Tetracycline-Induced Fatty Liver.
Combes, B. Am. J. Dig. Dis., 12 (1967),
429-438
55. Little, D.J. Tetracyclines and Renal Failure.
Bailey, R.R. NZ Med. J., 72 (1970), 183-184
56. Löffler, G. Physiologische Chemie.
Petrides, P.E. 2. Aufl., Springer Verlag Berlin,
Weiss, L. Heidelberg, New York (1979)
Harper, H.A.
57. Loomis, W.F. On the Mechanism of Action of
Aureomycin.
Science, 111 (1950), 474

58. Mann, R.D. The Antianabolic Effect of Cer-
Lahon, H.F.J. tain Tetracyclines.
in: Progress in Chemotherapy,
Vol. II, Hrsg.: Daikos, G.K., Hel-
lenic Society for Chemotherapy,
Athen (1974), 541-545
59. Miller, S.E.P. Experimental Studies on the Hepa-
Mac Sween, R.N.M. tic Effects of Tetracycline.
Glen, A.C.A. Br. J. Exp. Pathol., 48 (1967),
Tribedi, K. 51-57
Moore, F.M.L.
60. Morgan, T. The Effect of Oxytetracycline
Ribush, N. and Doxycycline on Protein Meta-
bolism.
Med. J. Aust., 1 (1972), 55-58
61. Mukherjee, D. Studies on the Effect of Tetra-
Mukherjee, S. cycline on Triglyceride Synthesis
in Experimental Rats.
J. Antibiot., Ser. A., 22 (1969),
45-48
62. Ober, W.B. Acute Fatty Metamorphosis of the
Le Compte, P.M. Liver Associated with Pregnancy.
Am. J. Med., 19 (1955), 743-758
63. Otten, H. Antibiotikafibel.
Plempel, M. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag
Siegenthaler, W. Stuttgart (1975), 319-361

64. Pirolt, E. Tetracycline, klinische Anwendung.
in: Die Antibiotika, Band I, Teil 2,
Hrsg.: Brunner, R., Machek, G.,
Verlag Hans Carl, Nürnberg (1962),
523-575
65. Rendi, R. Encyme Specificity in Activation
Ochoa, S. and Transfer of Amino Acids to
Ribonucleoprotein Particles.
Science, New Series, 133 (1961),
1367
66. Schenker, S. Pathogenesis of Tetracycline -
Breen, K.J. Induced Fatty Liver.
Heimberg, M. in: Drugs and the Liver, Hrsg.:
Gerok, W., Sickinger, K., Schatt-
auer Verlag Stuttgart, New York
(1975), 269-280
67. Scheuble, W. Vergleichende Stickstoff - Bilanz-
Kluthe, R. Untersuchungen zur antianabolen
Wirkung von Tetracyclinen.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
4 (1975), 95-100
68. Schultz, J.C. Fatal Liver Disease after Intra-
Adamson, J.S. venous Administration of Tetra-
Workman, W.W. cycline in High Dosage.
Norman, T.D. N. Engl. J. Med., 269 (1963),
999-1004
69. Seidel, D. Störungen und Funktionsdiagnostik
Müller, P. des Lipid- und Lipoproteinstoff-
wechsels.
in: Klinische Hepatologie, Hrsg.:
Kühn, H.A., Wernze, H., Thieme Ver-
lag Stuttgart (1979), 3.64-3.75

70. Seto, J.T.
Lepper, M.H. The Effect of Chlortetracycline,
Oxytetracycline and Tetracycline
Administered Intravenously on
Hepatic Fat Content.
Antibiot. Chemother., 4 (1954),
666-672
71. Shauer, B.A.
Lukacs, L.
Zimmerman, H.J. Biochemical Indices of Tetra-
cycline Hepatic Injury in Rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,
147 (1974), 868-872
72. Sheehan, H.L. The pathology of acute yellow
atrophy and delayed chloroform
poisoning.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.,
47 (1940), 49-62; zit. nach: 73.
73. Sheehan, H.L. Jaundice in pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol., 81 (1961),
427-440
74. Shils, M.E. Some metabolic aspects of tetra-
cyclines.
Clin. Pharmacol. Ther., 3 (1962),
321-339
75. Sparano, B.M. Sex Difference in Chlortetra-
cycline - Induced Fatty Livers
in Rats.
Lab. Invest., 14 (1965), 1931-1938
76. Steiner, G.
Bradford, W.
Craig, J.M. Tetracycline - Induced Abortion
in the Rat.
Lab. Invest., 14 (1965), 1456-1463

77. Summ, H.D.
Christ, O.
Untersuchungen über den Wirkungs-
mechanismus der Tetracycline am
Modell der zellfreien Protein-
biosynthese.
Arzneim. Forsch., 17 (1967),
1186-1189
78. Trams, E.G.
Kashiwa, H.K.
Cornman, I.
Klopp, C.T.
Effects of Large Doses of Par-
enterally Injected Chlortetra-
cycline on the Adrenal Glands
of Rats.
Antibiotic Med., 1 (1955), 677-688
79. Ufer, J.
Die therapeutische Anwendung der
Gestagene beim Menschen.
in: Handbuch der experimentellen
Pharmakologie, XXII/1, Hrsg.: Junk-
mann, K., Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York (1968),
1026-1124
80. Van Meter, J.C.
Oleson, J.J.
Effect of Aureomycin on the Respi-
ration of Normal Rat Liver Homo-
genates.
Science, 113 (1951), 273
81. Van Meter, J.C.
Spector, A.
Oleson, J.J.
Williams, J.H.
In vitro Action of Aureomycin in
Oxidative Phosphorylation in Ani-
mal Tissues.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,
81 (1952), 215-217

82. Vith, W.
Roggenbach, H.J. Klinisch-chemische Untersuchungen
über den Einfluß einer Tetracy-
clin-Infusionsbehandlung auf Le-
ber- und Nierenfunktion.
Med. Welt, 21 (1970), 76-80
83. Weinberg, E.D. The Mutual Effects of Antimicro-
bial Compounds and Metallic Ca-
tions.
Bact. Rev., 21 (1957), 46-48
84. Wellhöner, H.H. Allgemeine und systematische Phar-
makologie und Toxikologie.
2. Aufl., Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York (1976)
85. Whalley, P.J.
Adams, R.H. Tetracycline Toxicity in Preg-
nancy.
JAMA, 189 (1964), 357-362
86. Whalley, P.J.
Martin, F.G.
Adams, R.H.
Combes, B. Tetracycline Disposition in Normal
Pregnancy.
Obstet. Gynecol., 28 (1966),
103-111
87. Whitacre, F.E.
Fang, L.Y. Fatty Degeneration of the Liver
in Pregnancy.
JAMA, 118 (1942), 1358-1364
88. Wruble, L.D.
Cummins, A.J. Tetracycline and Fatty Liver.
Am. J. Dig. Dis., 10 (1965),
742-744

89. Wruble, L.D.
Ladman, A.J.
Britt, L.G.
Cummins, A.J.
Hepatotoxicity Produced by Tetracycline Overdosage.
JAMA, 192 (1965), 6-8
90. Yeh, S.D.J.
Shils, M.E.
Tetracycline and Incorporation of Amino Acids into Proteins of Rat Tissues.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,
121 (1966), 729-734
91. Zussman, W.V.
Hepatic Alterations Following Experimental Tetracycline Toxicity in Rats.
Anat. Rec., 162 (1968), 301-312

Lebenslauf

Am 12. August 1956 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Prokuristen Raimund Strobel und der Lehrerin Wilhelmine Strobel, geb. Hager, in München geboren. Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft.

1962 wurde ich in der Volksschule Donauwörth eingeschult. 1967 trat ich in das Gymnasium Donauwörth über, wo ich 1976 das Abitur des Neusprachlichen Fachzweiges ablegte.

Von Juli bis Oktober 1976 leistete ich einen Teil des Wehrdienstes ab.

Zum Wintersemester 1976/77 wurde ich an der Universität Erlangen-Nürnberg für das Fach Medizin immatrikuliert, zum Sommersemester 1977 zusätzlich für Betriebswirtschaftslehre eingeschrieben. 1978 legte ich die Ärztliche Vorprüfung und 1979 die Diplom-Vorprüfung zur Diplom-Kaufleute ab. Im Frühjahr 1983 bestand ich in Erlangen die Ärztliche Prüfung.

Seit 1982 bin ich mit der Studentin der Politikwissenschaften Christiane Luda-Strobel, geb. Luda, verheiratet. Wir haben einen Sohn, Christian Alexander Strobel.

Erlangen, den 19. Mai 1983

